

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Slavenko R. Ostojić

ZNAČAJ IZBORA RESEKCIONIH PROCEDURA U
LEČENJU KARCINOMA VATEROVE PAPILE U
Tis,T1 i T2 STADIJUMU

Doktorska disertacija

Beograd, 2015

UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE

Slavenko R. Ostojić

THE IMPORTANCE OF CHOICE IN THE TREATMENT OF
RESECTION PROCEDURES OF CARCINOMA OF THE
PAPILLA VATER IN T_{is}, T₁ AND T₂ STAGE

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2015

PODACI O DOKTORSKOJ DISERTACIJI

Naslov doktorske disertacije:

ZNAČAJ IZBORA RESEKCIONIH PROCEDURA U LEČENJU KARCINOMA VATEROVE PAPILE U T_{is}, T₁ i T₂ STADIJUMU

REZIME

Uvod. Ampula Vateri je kompleksna funkcionalna struktura koja se formira zajedničkim ušćem pankreasnog i bilijarnog završnog voda. U ovoj regiji javljaju se različiti benigni i maligni tumori, a najčešći su adenokarcinomi. U serijama autopsija incidenca je u rasponu od 0,028% do 0,040% što čini 6 do 8% svih periampularnih tumora i manje od 3% svih digestivnih neoplazmi. Specifično biološko ponašanje, koje uslovljava izraženiji lokalni rast a manje izraženo limfno širenje, daje im značajno bolju prognozu u odnosu na karcinome pankreasa i distalnog holecistusa. Ovakva biološka svojstva, uz ranije otkrivanje tumora, omogućavaju stopu resektabilnosti i do 90%. Aktuelni prikazi navode ukupne stope petogodišnjeg preživljavanja od 30 do 67 %. Iako je DP standardna procedura kod pacijenata sa malignim tumorima papile Vateri, ona je još uvek povezana sa značajno visokim morbiditetom i mortalitetom. Uprkos stalnom razvoju savremene hirurške tehnike i danas su stope komplikacija nakon DP od 35 do 45 %. Osnovni nedostatak LR je visoka stopa recidiva. Različite studije prikazuju stopu recidiva nakon LR od 25 do 45 % u intervalu od 12 do 36 meseci. Zato je neophodna precizna preoperativna procena i detaljna analiza svih prognostičkih faktora kako bi se sprovedla optimalna hirurška metoda lečenja.

Cilj U ovoj studiji želimo da ispitamo prognostičke faktore u lečenju ampularnih karcinoma u ranim stadijumima, i damo doprinos u izboru optimalne hirurške procedure.

Pacijenti i metode Sprovedena studija obuhvatila je 109 pacijenata operisanih u periodu od 01.01.1999. godine do 31.12. 2008. godine na Klinici za digestivnu hirurgiju- Prva hirurška klinika KCS. U studiju su uključeni pacijenti kod kojih su patohistološki dokazani adenokarcinomi porekla ampule Vateri, bez udaljenih metastaza, isključivo tretirani resekcionim procedurama. LR ili DP je sprovedena kod pacijenata gde je endoskopski utvrđen tumor promera

do 20mm i koji na osnovu ENDO US pregleda nije infiltrisao tkivo pankreasa (pT1/T2). Tumori promera više od 20mm, sa ENDO US potvrđenom infiltracijom u pankreas (pT3/T4) tretirani su isključivo DP. Iz studije su isključeni pacijenti kod kojih su dokazani adenomi papile Vateri i pacijenti koji su imali tumore porekla duodenuma, pankreasa ili glavnog žučnog voda, a koji sekundarno infiltrišu ampulu Vateri. Od 118 pacijenata iz studije je naknadno isključeno 9 pacijenata koji su tretirani DP ili LR i umrli u postoperativnom periodu. Obuhvaćeni su analizom intrahospitalnog mortaliteta.

Obradivani su podaci iz elektronske baze: demografske karakteristike, veličina tumora, preoperativni simptomi, patološki stadijum tumora i limfnih čvorova (pT i pN), perineuralna i vaskularna invazija, stepen diferencijacije tumora, sprovedena hirurška procedura i status resekcionih margina. Analiziran je opšti morbiditet, specifične komplikacije i intrahospitalni mortalitet. Sa posebnom pažnjom analizirani su prognostički faktori za nastanak recidiva i faktori dugoročnog preživljavanja.

Protokol praćenja je podrazumevao redovne kontrolne preglede na 3meseca tokom prve dve godine a potom na 6 meseci do navršenih pet godina, a nakon toga jednom godišnje. Kontrolisani su: vrednosti TU markera Ca 19-9, laboratorijski parametri, obavezni endoskopski pregledi i EndoUS nakon LR, a MSCT ili NMR nakon DP, kako bi se utvrdila pojava lokoregionalnog recidiva i/ ili diseminovane bolesti. Podaci o preživljavanju i kvalitetu života dobijeni su u direktnim kontaktima sa pacijentima lično ili sa članovima njihovih porodica. Preživljavanje je proveravano i u evidencijama matičnih službi po mestu boravka gde nije bio moguć lični kontakt.

Rezultati Od 109 pacijenata sa karcinomom, DP je urađena kod 83 (76%) pacijenata, dok je LR sprovedena kod 26 (24%). Prosečna starost u grupi LR je $66 \pm 10,17$ godina a kod DP $60 \pm 6,23$ sto je bilo značajno više ($p=0,008$). Veličina tumora je bila značajno veća u DP grupi nego u LR grupi ($26 \pm 10,31$ mm vs $17 \pm 8,91$ mm) ($p=0.001$). Opstruktivna žutica je dominantni simptom, nešto češće zastupljena u grupi sa DP u odnosu na LR ali bez značajnosti. Abdominalni bol (20%vs9%), gubitak težine (41% vs36%), jeza i drhtavica (28% vs18%), mučnina i povraćanje (31%vs23%) bili su prisutni u obe grupe ali se nisu značajno razlikovali. Kod 9-14% pacijenata nije bilo specifičnih tegoba i bolest je slučajno otkrivena rutinskim endoskopskim ili UZ pregledom. Kada je analiziran T1/T2 stadijum nije postojala značajna razlika u distribuciji između DP i LR($p=0,000$). Pacijenti u stadijumu T3/T4 nisu tretirani LR već isključivo DP.

Invazija tumora u limfne čvorove bila je značajno češća u grupi sa DP u odnosu na LR (56,6% vs 15,3%; $p=0,001$). Perineuralna i vaskularna invazija je značajno izraženija u grupi pacijenata sa DP. Nije bilo statistički značajne razlike u stepenu diferencijacije tumora između dve ispitivane grupe. Najveći broj pacijenata je imao dobro diferentovan G1 i srednje diferentovan tumor G2, više od 80%. Pozitivna hirurška margina je bila češće prisutna u LR(15,3%) grupi nego u DP grupi(2,40%).. Recidiv bolesti se češće javljao nakon LR(23,1%) nego kod bolesnika sa DP (4,8%).

Opšti morbiditet nakon DP (33.7%) i LR (7.7%) bio je statistički značajno različit. Postoperativne komplikacije su se javljale češće u DP grupi nego u LR grupi. Incidenca pankreasnih fistula je bila viša kod pacijenata sa DP (31.3%) u poređenju sa LR (0%) ; Pojava bilijarne fistule se statistički nije značajno razlikovala između dve grupe (DP 3,6% vs LR 7,7%. Krvarenje i abdominalni absces su češće registrovani kod DP (15,7% i 18%) nego kod LR (0%). Obzirom na vrstu operacije odloženo gastrično pražnjenje registrovano je samo u DP grupi kod 16,8%pacijenata. Srednje vreme ostajanja u bolnici bilo je kraće kod bolesnika sa LR (8 dana) nego DP (13 dana).

Bolesnici koji su operisani u ranom stadijumu T1/T2 su značajno duže živeli nego pacijenti u T3/T4 (71,24 vs 38,44 meseci; Pacijenti kod kojih nije bila prisutna tumorska invazija u limfne noduse pN0 su značajno duže živeli u poređenju sa pacijentima sa limfo-nodalnom invazijom pN1 (74,89 vs 39,10 meseci. Operisani bolesnici bez tumorske invazije na resekcionoj margini R0 su imali značajno duže preživljavanje nego pacijenti kod kojih je histološki potvrđena tumorska infiltracija na liniji resekcije R1 (61,59 vs 31,38 mesec. Prisutna perineuralna invazija (31,11meseci vs 66,84), limfatička (41,67vs75,64) i vaskularna invazija(33,30 vs 69,03;) takođe je značajno uticala na kraće vreme ukupnog preživljavanja. Analizom uticaja stepena diferencijacije tumora na ukupno preživljavanje nije bilo statistički značajne razlike među pacijentima sa dobro i umereno diferentovanim tumorima G1/G2. Međutim, poređenjem grupa pacijenata sa dobro i slabo diferentovanim tumorima G1/G3 (65,08 vs 39,15meseci) potvrđena je statistički značajna razlika u dužini ukupnog preživljavanja; Pacijenti kod kojih je sprovedena DP živeli su duže od pacijenata sa LR (76,91 vs 62,88 meseci) ali ova razlika nije bila statistički značajna;

Nije postojala statistički značajna razlika u dužini preživljavanja (srednja vrednost) među bolesnicima u stadijumu T1/T2 koji su tretirani DP i LR (76,35vs74,21mesec.)

U N1 stadijumu pacijenti sa DP su značajno duže živeli od pacijenata tretiranih LR (49,67 vs 28,68 meseci. Pacijenti sa tumorskom invazijom na liniji resekcije –R1 su znatno kraće živeli u odnosu na R0 ali nije bilo značajne razlike u ovoj grupi između dve operative procedure (45,67vs 36,91mesec;)

U stadijumu T1/T2 recidiv je potvrđen kod **4,0%** pacijenta sa DP i kod **23,07 %** pacijenata sa LR. U N0 stadijumu nije bilo statistički značajne razlike u pojavi recidiva između dve ispitivane grupe(5,55%vs13,76%). Ali, u grupi sa pozitivnim limfnim čvorovima -N1, recidiv se značajno češće javljao nakon LR u odnosu na DP (**75,0% vs 4,25%**). Analizom pojave recidiva kod pacijenata sa pozitivnim resekcionim marginama - R1 utvrđeno je da se recidiv značajno češće javljao kod pacijenata nakon LR (75% vs20%).

Diskusija

Karcinomi papile se retko javljaju u odnosu na ostale malignome digestivnog trakta. Zbog ovakve distribucije bolesti važni podaci o hirurškom tretmanu tumora papile Vateri nisu dovoljni.

Onkološka radikalnost i potencijalna kurabilnost DP u lečenju malignoma ampule su jasne. Indikacije za LR su predmet debate koja traje čitav vek. LR se predlaže kao metoda izbora kod ampularnih tumora promera manjeg od 2-3cm; kod tumora sa teškom displazijom ili kancerom niskog rizika u viloznom adenomu; u slučaju postojanja karcinoma in situ (Tis); adenokarcinoma u stadijumu pT1N0M0/G1-G2; kod starijih pacijenata sa pratećim hroničnim bolestima koji su visoko rizični za ekstenzivne operacije kakava je DP; kod bolesnika koji odbijaju DP ; Beger i sar. dozvoljavaju lokalnu resekciju uz obavezno uklanjanje limfnih nodusa prednje i zadnje strane glave pankreasa i supraduodenalnih nodusa.

Postoje brojni problemi koji se tiču dijagnoze i precizne preoperativne procene stadijuma bolesti. Diferencijacija benignih i malignih ampularnih lezija ne može biti precizno utvrđena veličinom tumora ili simptomima. Više od 40% tumora koji na endoskopskoj biopsiji budu shvaćeni kao adenomi na definitivnoj histologiji budu potvrđeni adenokarcinomi.

U proceni lokalne uznapredovalosti tumora Endoskopski ultrazvuk (EUS) je najpouzdaniji imidžing metod. Ukupna tačnost EUZ u određivanju stadijuma bolesti varira od 62% do 95%.

Do pre 15 godina DP je bila povezana sa stopama mortaliteta i preko 20%. Razvojem hirurške tehnike i postoperativnog monitoringa u velikim centrima navodi se mortalitet od 2- 5%.Uprkos značajno redukovanom mortalitetu postoperativne komplikacije nakon DP ostaju i dalje visoke i

njihova incidenca je do 45%. Visoka stopa recidiva je osnovni nedostatak lokalne resekcije. Različite studije prikazuju stope recidiva nakon LR od 25 do 45 % u intervalu od 16 do 35 meseci. Cameron navodi 20% recidiva nakon lokalne resekcije kod pacijenata koji su mogli biti lečeni naknadnom DP. Branum i Lindell prikazuju izuzetno visoke stope recidiva nakon LR od 75 i 80% na maloj seriji pacijenata. Feng i sar nalaze recidiv kod 48% pacijenata nakon LR. Carter u studiji iz 2008.g. prikazuje rezultate lečenja LR bez recidiva i stope dugogodišnjeg preživljavanja komparabilne sa DP.

U našoj studiji prosečno preživljavanje u stadijumu T1/T2 nakon DP 76,35 meseci, a nakon LR 74,21 meseci. Nema značajne razlike u dužini petogodišnjeg preživljavanja između DP i LR (64% vs 58%;. Na dužinu preživljavanja su značajno uticali rani stadijum tumora, limfni čvorovi bez tumorske invazije N0, izostanak perineuralne invazije, čiste resekcione margine R0 i dobra diferentovanost tumora G1,G2.

Zaključak

Lokalna resekcija, obzirom na manji morbiditet i mortalitet, zaslužuje da bude razmotrena kao razumna alternativa kod starijih pacijenata sa značajnim komorbiditetom i onih koji odbijaju DP. U ranim stadijumima bolesti, bez limfne invazije i kada se radi o dobro diferentovanim tumorima, LR može obezbediti dugo preživljavanje koje se ne razlikuje značajno od DP.

Međutim, preoperativno nije lako precizno utvrditi stadijum bolesti, niti stepen diferencijacije tumora. U stadijumu pT1i T2 procenat invazije u limfne čvorove prisutan je kod 10 do 28% operisanih. Invazija u limfne čvorove i pozitivne hirurške margine značajno utiču na pojavu recidiva. Zato DP mora biti strategija prvog izbora u lečenju svih tumora ampule Vateri.

Ključne reči: papilla Vateri, karcinom, Duodenopankreatektomija, lokalna resekcija

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Hirurgija

UDK broj:

DATA ON DOCTORAL DISSERTATION

The Doctoral thesis title:

THE IMPORTANCE OF CHOICE IN THE TREATMENT OF RESECTION PROCEDURES OF CARCINOMA OF THE PAPILLA VATER IN Tis, T1 AND T2 STAGE

ABSTRACT

INTRODUCTION The ampulla of Vater is a complex functional structure formed by the union of the pancreatic duct and the common bile duct. Various benign and malignant tumors can occur in this region, the most common are adenocarcinomas. They may arise from pancreatic, biliary epithelium or epithelium of common channel. In the autopsy series, incidence is in the range of 0.028% to 0.040% which is 6 to 8% of all periampullar tumors and less than 3% of the digestive system neoplasms. Specific biological behavior, which causes stronger local growth and less pronounced lymphatic dissemination, gives them a significantly better prognosis than carcinomas of the pancreas and distal common bile duct. Such biological properties, with earlier detection of tumors, enabling resectability rate and up to 90%. The current state displays the total five-year survival rates of 30-67%. Although the DP standard procedure in patients with malignant tumors of the ampulla of Vater, it is still associated with a significantly higher morbidity and mortality. Despite the constant development of modern surgical techniques and today the rates of complications after DP 35-45%. The main disadvantage of LR is a high rate of recurrence. Different studies show the rate of recurrence after LR from 25 to 45%, in the range from 12 to 36 months.

Objectives Ampulla of Vater's, with its strategic location and its remarkable predisposition to the development tovarious malignant tumors, makes this region very challenging for surgery. In this study we want to examine the prognostic factors in the treatment of carcinoma of the ampulla of Vater in early stages, and contribute to the choice of optimal surgical procedure.

PATIENTS AND METHODS

Conducted prospective study included 109 patients operated from 1/1/1999 to 12/31/2008 at the Clinic for digestive surgery, Clinical center of Serbia. The study included patients who had histologically proven adenocarcinomas of origin of the ampulla of Vater, without distant metastases, treated exclusively by resection procedures. Both LR or DP were carried out in patients who had endoscopically proven tumor diameter up to 20mm and which, based on a EUS examination, without pancreatic tissue infiltration (pT1/T2). Tumors diameter more than 20mm, with EUS confirmed infiltration in the pancreas (pT3/T4), were treated by DP. From the study were excluded those patients with proven adenomas and patients with tumors of origin of the duodenum, pancreas or the main bile duct, which secondary infiltrating the ampulla of Vater. Of the 118 patients in the study was subsequently excluded 9 patients treated with DP or LR in the different stages of tumor, and died in the interval up to 45 days of operation. They are included in the analysis of in-hospital mortality.

In the study were processed data from the electronic database: demographic characteristics, tumor size, preoperative symptoms, tumor stage and nodal stage, perineural and vascular invasion, degree of tumor differentiation, performed surgical procedure as well as resection margin status. There were analysed general morbidity, further complications, as well as intrahospital mortality. With special attention there were analysed prognostic factors for recurrence and longterm survival factors.

According to the UICC classification, TNM stage II includes pT2 node negative, as well pT3 negative tumors. Many studies have shown that in stage pT2 and pT3 already exists 20-40% of positive lymph nodes, therefore –N1.^{4,5,6,9} Further, the UICC generally puts patients with positive lymph nodes only in stage III, still does not divide pT1, pT2 and pT3 tumors. Therefore, in our study, we did not classify the patients in TNM stages of the disease, than we analyzed in according to local stage of the tumor- pT stage and especially pN stage.

Monitoring protocol is meant regular check-ups at 3 months during the first two years and then every 6 months until the age of five years, and annually there after. The following parameters were controlled: the value of tumor marker Ca 19-9, laboratory parameters, required endoscopic examinations and EUS after LR, and MSCT or NMR after DP, in order to determine the

occurrence of locoregional recurrence or disseminated disease. Data on survival and quality of life were obtained in direct contact with patients in person or their family members.

RESULTS

Clinicopathological characteristics of patients with carcinoma of the ampulla of Vater are shown in Table 1.

Of 109 patients with ampullary carcinoma, DP was performed in 83 (76%) patients, while the LR was conducted in 26 (24%). The average age of the patients in LR group was 66 ± 10.17 years and for DP group 60 ± 6.23 , which was significantly higher ($p = 0.008$). Men were more affected by this cancer: 64 (59%) compared to 45 women (41%). Tumor size was significantly higher in the DP group than in the LR group (26 ± 10.31 mm vs 17 ± 8.91 mm) ($p = 0.001$). Obstructive jaundice, abdominal pain, weight loss, chills and shivering, nausea and vomiting were present in both groups but there was no significant difference. In 9-14% of patients there was no specific symptoms. When analyzed T1 / T2 stage, there was no significant difference in distribution between the DP and LR ($p = 0.000$). Patients in stage T3 / T4 were not treated with LR but only DP. Invasion of tumor in lymph nodes was significantly higher in the group with DP compared to LR (56.6% vs 15.3%; $p = 0.001$). Perineural ($p=0,000$) and vascular invasion ($p=0,025$) was significantly more pronounced in the group of patients with DP. There were no statistically significant differences in the degree of tumor differentiation between the two study groups. Most patients had well differentiated-G1 and moderately differentiated-G2 tumor. Positive surgical margin was more present in the LR group (15.3%) than in the DP group (12.00%) and the difference was not statistically significant ($p = 0.841$). Recurrence of the disease is more prevalent after LR (23.1%) than in patients with DP (4.8%), which was statistically significant ($p = 0.003$).

Data related to the surgery and postoperative period are shown in Table 2.

The mean blood loss was significantly higher in patients who underwent DP compared with LR (680ml vs 360 mL; $p = 0.009$). The duration of surgery was longer in DP group compared with LR (340 vs 170 min; $p = 0.046$). The incidence of pancreatic fistula was higher in patients with DP (31.3%) compared with LR (0%); ($p=0,040$). The occurrence of biliary fistula were not

statistically significantly different between the two groups (DP 3,6% vs LR 7,7%; $p = 0,397$). Bleeding and abdominal abscess are more often registered in the DP group of patients (15.7% and 18%) than in LR (0%), which was statistically significant ($p = 0.032$ and $p = 0.020$). Considering the type of operation, delayed gastric emptying was registered only in the DP group, in 16.8% of the patients. The rate of hospital mortality in DPgroup (9 of 92 patients- 9.78%) was not statistically different from the group with LR 0%; $p = 0.080$).

Table 3 shows the univariate Cox regression analysis of overall survival for carcinoma of the ampulla of Vater.

Patients who underwent surgery in early stage T1 / T2 were significantly longer lived compared to patients in the T3 / T4 stage (70.08 vs 38.44 months; Figure 1; $p = 0.000$). Patients who had no lymph node invasion-pN0 were significantly longer lived compared to patients with lymph node invasion pN1 (74.89 vs. 39.10 months; Figure 2; $p = 0.000$). Patients who underwent surgery and with tumor-free resection margin-R0, had significantly longer survival than the patients with histologically confirmed tumor infiltration on the resection line -R1 (60.68 vs 32.73 months; Figure 3; $p = 0.001$). Perineural invasion (31,11 months vs 66.84), lymphatic (41,67vs75,64) and vascular invasion (33.30 vs 69.03; $p = 0.000$) were also significantly contributed to shorter overall survival. Comparing groups of patients with well and poorly differentiated tumors G1/ G3 (65.08 vs 34,92 months) there has been confirmed a statistically significant difference in the length of overall survival (Figure 4; $p = 0.002$). Patients who has conducted DP lived longer than patients with LR (76.91 vs 62.88 months) but this difference was not statistically significant ($p = 0.536$);

Table 4 shows the survival (medium and longer than 5 years) in various stages of tumor, and depending on the condition of resection margin status, analyzed between the DP and LR.

There was not statistically significant difference in length of survival (median) among patients in stage T1/T2 treated by DP and LR (76,35 vs 74,21 months; $p = 0.154$). Patients who are pre- or intraoperatively classified as T3 or T4 stage disease have not been treated with LR, but only DP. By analyzing median and five-year survival between the patients with early stage T1 / T2 and patients with T3 / T4 stage, which are treated exclusively by DP, it is striking that the patients in early stages live longer (76.35 vs 38.44 months). Comparing the length of survival of patients who have not been established tumor invasion into the lymph nodes - pN0 stage, there were no statistically significant differences among patients treated with DP vs LR

(77,13vs64,47;p=0,135). However, in N1 stage patients with DP significantly longer lived than patients treated with LR (49.67 vs. 28.68 months; $p = 0.010$). Analysis of the influence of resection margin status on survival showed that there is no statistically significant difference between patients with DP vs LR, when the margins were free of tumor elements - R0 (71,12 vs 63,0 months; $p=0,576$). Patients with neoplastic invasion of the resection line -R1 were much shorter lived compared to R0, but there were no significant difference in this group between the two operating procedures (45,67 vs 38,91 months; $p = 0.786$).

Table 5 shows the occurrence of relapses in different stages of tumor and depending on the condition of resection margin status, between DP and LR.

In stage T1 / T2 relapse was confirmed in 4.0% of patients with DP and in 23.07% of patients with LR which is statistically significant ($p = 0.022$). In N0 stage there was no statistically significant difference in the recurrence of the disease between the two study groups (5.55% vs 13,76%; $p = 0.166$). But, in the group with positive lymph nodes, recurrence was significantly more prevalent after LR with respect to DP (75.0% vs 4.25%; $p = 0.002$). The analysis of relapse in patients with positive surgical margins - R1 has showed that the relapse significantly more prevalent in patients after LR (75% vs 20%; $p = 0.040$). Logistic regression analysis showed that, in the early stages of the disease, pN stage-N1 and the status of resection margins R1 are associated with 1.119 and 3.083 times increased risk for re-emergence of the disease in LR group, compared with DP.

DISCUSSION

Ampullary carcinomas are rare compared to other malignancies of the digestive tract. Because of such disease distribution, important data on surgical treatment of tumors of the ampulla of Vater are not enough. Oncological radicality and potential curability of DP in the treatment of malignancies of the ampulla of Vater are clear. Indications for LR are the subject of debate that lasts a century. LR is proposed as a method of choice in the tumors of ampulla diameter less than 2 cm; in tumors with severe dysplasia or cancer in low-risk villous adenoma; in the case of carcinoma in situ (Tis); adenocarcinoma in stage pT1N0M0/G1-G2; in elderly patients with associated chronic diseases who are at high risk for extensive surgery as a DP; in patients who

refuse DP. *Beger et al.* allow local resection with obligatory removal of lymph nodes of the front and back of the head of the pancreas and supraduodenal nodes.

There are numerous problems concerning the diagnosis and accurate preoperative assessment of the stage of disease. More than 40% of the tumors on endoscopic biopsy be construed as an adenoma of the definitive histology are confirmed adenocarcinoma. The total accuracy of EUS in staging varies from 62% to 95%.

Until 15 years ago, DP was associated with mortality rates of over 20%. With the development of surgical techniques and postoperative monitoring, mortality rate in large centers is about 2-5%. The results of our study show in-hospital mortality after DP 9,7%, and after LR 0%.

Despite the significantly reduced mortality rate, postoperative complications after DP remain high, and their incidence is up to 45%. In our study, the incidence of postoperative complications was 31% after performing DP, which was significantly higher than after LR: 8,0% .

The high rate of tumor recurrence is a basic lack of local resection. Different studies show recurrence rates after LR of 25 to 45% in the interval of 16 to 35 months. *Cameron* reports 20% local recurrence after LR. *Branum and Lindell* show extremely high rates of recurrence after LR, 75 and even 80% in a small series of patients. *Feng et al.* found a relapse in 48% of patients after LR. Of the five patients in *Sperti'* s study, three patients developed local relapse. *Park et al.* claimed that the presence of lymph node metastasis the most significant factor for tumor recurrence. However, *Carter* in the 2007 study.g., shows the results of treatment by LR: recurrence-free.

In our study, relapse occurred in 23.07% (6/26) of patients after LR in the range of one to three years. In 3 patients there was local recurrence and they underwent subsequent duodenopancreatectomy. In the other 3 patients confirmed the dissemination of the disease and they are treated with palliative procedures, and died within 4 to 7 months. In the DP group in stage T1 / T2, relapse occurred in 4% (2/50), and in stage T3 / T4 at 6.06% (2/33). All patients had proven systemic relapse and subsequently treated with chemotherapy and symptomatic therapy. On the occurrence of disease recurrence significantly influenced tumor invasion into the lymph nodes N1 and proven tumor at the resection line - R1.

Carter in his study finds that five-year survival rates after LR approaching survival rates after DP. *Lindell et al* have shown that the 5-year survival rate after DP, for carcinomas of the ampulla is 35%, while the only 10% after LR. In a *Feng's* study, rate of 5-year survival in the DP group

was 53.5% and in the LR group 48. 0%. *Barauskas* reported overall survival rate of 92% in the early stages of the disease, T1 / T2. *Castro* has reported 5-year survival rate of 75% after primarily made LR and 5-year survival after DP in adenocarcinoma of 38%. *Di Georgio* shows the official five-year survival rate of 64.6% after DP. *Nikfarjam* showed that LR was a suitable alternative to PD in patients with T1 and T2 adenocarcinomas.

In our study, median survival in stage T1 / T2 after the DP is 76.35 months and 74.21 months after LR. There is no significant difference in the length of five-year survival between DP and LR (64% vs 58%; $p=0.154$). The length of survival was significantly influenced by early stage of the tumor, lymph nodes without tumor invasion N0, the absence of perineural invasion, clean R0 resection margins and good differentiation of the tumor G1, G2.

CONCLUSIONS Local resection, due to lower morbidity and mortality, deserves to be considered as a reasonable alternative in elderly patients with significant comorbidities, as well as those who refuse DP. In the early stages of the disease, without lymphatic invasion, and in the case of well-differentiated tumors, LR can provide a long survival that is not significantly different from the DP.

However, preoperative not easy to accurately determine the stage of disease, neither the degree of tumor differentiation. In the stage pT1 and T2, nodal invasion is approved in 10% to 28% percents of operated patients. Nodal invasion and positive resection margins significantly affect the relapse. Because of that, DP must be strategy of first choice in the treatment of all tumors of the ampulla of Vater.

Keywords: ampulla of Vater,carcinom,duodenopancreatectomy, local resection

Research area: Medical sciences

Specific research area: Surgery

UDK number:

PODACI O MENTORU I ČLANOVIMA KOMISIJE

Mentor : **Prof dr Srbislav Knežević**
Univerzitet u Beogradu
Medicinski fakultet

Članovi komisije: **Akademik Prof. dr Predrag Peško**
Univerzitet u Beogradu
Medicinski fakultet
SANU

Prof. dr Dragoljub Bilanović
Univerzitet u Beogradu
Medicinski fakultet

Prof. dr Vladimir Jurišić
Univerzitet u Kragujevcu
Fakultet Medicinskih nauka

Datum odbrane:

Zahvaljujem se

Mentoru, Prof dr Srbi Kneževiću, za moj profesionalni razvoj, za strpljenje, razumevanje, i neprekidnu prijateljsku podršku na putu hepatobilijarne i pankreasne hirurgije i naučno istraživačkog rada

Akademiku Prof Dr Predragu Pešku, koji me je uporno podsticao na naučno istraživački rad, bio strog ali dobronameran kritičar, kome sam se uvek mogao obratiti u vezi sa bilo kojim problemom i koji mi nikad nije uskratio pomoć... zahvaljujem se i za životne mudrosti koje sam naučio u trenucima kada nismo govorili o hirurgiji

Prof dr Dragoljubu Bilanoviću uz koga sam počeo da učim hirurgiju, koji me je svih ovih godina prijateljski savetovao i podržavao

Prof dr Vladimiru Jurišiću od koga sam dobio mnogo novih saznanja iz savremene onkologije i koji mi je puno pomogao u oblikovanju i publikovanju naučnog rada

Zahvaljujem se mojim profesorima i svim kolegama i osoblju Prve Hirurške klinike KCS koji su mi nesebično pomagali u radu od prvog dana mog boravka na klinici

Mladim kolegama Dr Ivani Pavlović, Dr Marku Bogdanoviću i kumu Aleksandru Drobnjaku koji su dali ogroman doprinos u naučnom istraživanju i tehničkoj obradi teksta

Mojoj porodici, supruzi Oliveri i ćerki Milici koje su ljubavlju i strpljenjem podržavale moj rad i dale mu smisao

Slavenko Ostojić

Mojim roditeljima, Miri i Radu

SADRŽAJ

1.UVOD	1
1.1 Epidemiološki podaci	1
1.2 Biološko ponašanje	1
1.3 Klinički podaci	2
1.4 Anatomija	6
1.4.1 Anatomske varijacije pankreatikusa i holedohusa u regiji papile major	7
1.4.2 Funkcija Odijevog sfinktera u papil	8
1.4.3 Vaskularizacija duodenalne papile	9
1.4.4 Inervacija bilijarnog trakta	9
1.5 Histologija	10
1.5.1 Genetski faktori u nastanku karcinoma papile Vateri	11
1.5.2 Histogeneza karcinoma papile Vateri	13
1.5.3 Patogeneza karcinoma papile Vateri	14
1.5.4 Makroskopski izgled tumora	17
1.5.5 Mikroskopska klasifikacija – histološki tipovi ...	19
1.5.6 Imunohistohemijske karakteristike karcinoma papile Vateri	21
1.6 Povezanost karcinoma papile sa drugim malignitetima	21
1.7 Patološke i kliničke karakteristike različitih karcinoma papile	22
1.7.1 Adenom i neinvazivni papilarni karcinom	22
1.7.2 Adenokarcinom	24
1.8 Retki tumori ampule	
1.8.1 High-grade neuroendokrini karcinom	25
1.8.2 Dobro diferentovane endokrine neoplazme	26
1.8.2.1. Karcinoidi	26
1.8.2.2 Glandularni duodenalni karcinoid (ampularni somatostatinom).....	27
1.8.2.3 Gastrinom	27
1.8.2.4 Gangliocitni paragangliom	28
1.9 Klinička slika karcinoma papile Vateri	29
1.10 Dijagnoza i stejdžing maligniteta papile	29
1.10.1 Tumorski markeri	29

1.10.1.1 Tumorski marker Ca 19-9.....	30
1.11 Endoskopski pregled	31
1.12 Endoskopski ultrazvuk (EUZ)	33
1.13 Intraduktalni ultrazvuk	35
1.14 Kompjuterizovana tomografija	36
1.15 Nuklearna magnetna rezonanca (NMR)	36
1.16 Hirurško lečenje karcinoma papile Vateri	37
1.16.1 Lokalna resekcija (LR)	39
1.16.1.1 Hirurška tehnika LR	40
1.16.2 Cefalična duodenopankreatektomija (DP) ...	43
1.16.2.1 Operativna tehnika DP	45
1.16.3 Dugoročni rezultati hirurške resekcije	48
1.17 Postoperativno lečenje	48
1.17.1 Postoperativne komplikacije	50
1.17.1.1 Pankreasna fistula	51
1.17.1.2 Intraabdominalni absces	52
1.17.1.3 Krvarenje	53
1.17.1.4 Odloženo gastrično pražnjenje (OGP)	54
1.18 Metode endoskopske resekcije	55
1.18.1 Endoskopska ablacija ampularnih tumora – fotodestrukcija	56
1.18.2 Endoskopska palijacija kod duodenalne opstrukcije	56
1.18.3 Palijacija putem endoskopske retrogradne holangiopankreatografije	57
1.19 Uloga laparoskopije u lečenju karcinoma papile	57
1.20 Recidiv bolesti	57
1.21 Hemioterapija	58
 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	 59
 3. ISPITANICI I METODE	 60
 4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA	 64
 5. DISKUSIJA	 80
 6. ZAKLJUČCI	 112

7. LITERATURA	118
---------------------	-----

1.UVOD

Papila Vateri je prominencija na sluznici nishodnog dela dvanaestopalačnog creva koja predstavlja otvor zajedničkog voda pankreasnog i žučnog kanala. Iako ova struktura obuhvata mali prostor u odnosu na celokupan pankreatikobilijarni i intestinalni sistem, njena strateška pozicija, kao i značajna predispozicija za nastanak različitih tumora, čine je veoma izazovnom za hirurško lečenje [1]. U Vaterovoj ampuli se javljaju brojni benigni i maligni tumori. Preko 90% malignih tumora su adenokarcinomi. Oni vode poreklo od pankreasnog, bilijarnog ili epitela zajedničkog kanala i javljaju se veoma retko.

1.1 *Epidemiološki podaci*

Adenokarcinom Vaterove papile je redak tumor. Čini približno 0,2 % svih tumora gastrointestinalnog trakta, a manje od 3% od svih digestivnih malignih neoplazmi. Incidenca u neselektovanim serijama autopsija je u rasponu od 0,028% do 0,040 % što čini 6% svih periampularnih tumora [2].

Karcinomi papile Vateri su češći od karcinoma distalnog holedohusa, ređi od karcinoma glave pankreasa (u odnosu 1:12), sa kojima predstavljaju entitet „periampularnih tumora“ [1]. Karcinomi ampule su učestaliji nego karcinomi tankog creva, van periampularne regije [1,2]. Pik incidence sporadične pojave ovih karcinoma je u sedmoj i osmoj deceniji života. Češće se javljaju kod muškaraca nego kod žena u odnosu 1,48:1 [2].

1.2 *Biološko ponašanje*

Karcinomi papile imaju drugačije biološko ponašanje od ostalih periampularnih tumora. Njih karakteriše izraženije lokalno širenje a manje agresivna limfna tumorska difuzija.

Ove biološke karakteristike čine papilarne lezije posebnim kliničkim entitetom, dajući im značajno bolju prognozu, posebno u stanjima kada tumorska infiltracija ne prodire u pankreasno tkivo [3]. Nakon radikalne resekcije, pacijenti sa ovim tumorima imaju duže preživljavanje nego pacijenti sa tumorima koji su porekla duktalnog epitela pankreasa ili holedohusa [4].

1.3 Klinički podaci

Iako se radi o potencijalno najkurabilnijem malignom tumoru iz grupe periampularnih karcinoma još uvek postoje brojni problemi koji se tiču dijagnoze i izbora optimalnog hirurškog tretmana u lečenju ovih neoplazmi.

Radikalna duodenopankreatektomija (DP) danas je standardna procedura kod pacijenata sa malignim tumorima papile Vateri. Međutim, ona je još uvek povezana sa značajno visokim postoperativnim morbiditetom i mortalitetom. Uprkos razvoju savremene hirurške tehnike i danas su stope komplikacija nakon DP oko 35 do 45 % [1]. Zato je lokalna resekcija papile (LR) nekada razumna alternativa, posebno za pacijente sa histološki potvrđenim dobro diferentovanim i lokalizovanim karcinomima, i pacijente sa pratećim hroničnim bolestima koji su zbog toga visoko rizični za ekstenzivne operacije kakava je DP [2,11].

Publikacije iz raznih centara prikazuju slične stope petogodišnjeg preživljavanja nakon lokalne resekcije i duodenopankreatetkomije. Noviji prikazi dokumentuju ukupne stope petogodišnjeg preživljavanja od 32 % do 67 % [1,4].

Lokalna resekcija papile Vateri podrazumeva raziličite varijacije papilarne resekcije - od jednostavne ekscizije ograničene na mukozu do široke ekscizije koja obuhvata zadnji zid duodenuma, distalni deo holedohusa i pankreasni duktus. Ovu operaciju je tehnički lakše izvesti, manje je traumatična za pacijenta i ima znatno niži morbiditet i mortalitet od DP. Da bi lokalna resekcija bila racionalna i kurativna operacija kod karcinoma papile neophodno je uzeti u obzir sledeće faktore:

- 1) tačnost preoperativne i intraoperativne dijagnoze
- 2) operativnu kurabilnost

3) mortalitet i morbiditet procedure.

Stoga, ukoliko lokalna resekcija papile garantuje operativno izlečenje onda bi ona mogla biti prihvatljivija za rane stadijume karcinoma papile od DP. Ipak, visoka stopa recidiva je osnovni nedostatak lokalne resekcije. Različite studije prikazuju stopu recidiva nakon lokalne resekcije od 25 do 45 %, pri čemu je većina pacijenata često bila loše preoperativno procenjena i inicijalno zahtevala DP [4].

Kada se uzme u obzir da prva operacija uvek nudi najbolju mogućnost da se sprovede sigurna i kompletna resekcija, neuspeh lokalne resekcije može pomeriti optimalno vreme za kurativnu operaciju, promeniti uslove za ponovnu operaciju i konačno usloviti loš rezultat.

Postoje brojni problemi koji se tiču dijagnoze i izbora hirurškog tretmana u lečenju ovih neoplazmi [2].

Uobičajene dijagnostičke procedure kao što su ultrazvuk (UZ), kompjuterizovana tomografija (CT), nuklearna magnetna rezonanca (NMR), u dijagnostici tumora papile su nešto manje senzitivne nego kada se koriste za druge lokalizacije tumora. Ove procedure ne mogu detektovati male tumore ali upućuju na prisustvo tumora indirektnim znacima – npr. dilatacija holedohusa ili pankreasnog kanala i dr. Ipak, CT i NMR su najbolje metode za procenu prisustva udaljenih metastaza u jetri ili limfnim čvorovima.

Endoskopski ultrazvuk (EUZ) je važan dijagnostički metod u proceni tumora papile Vateri, zato što može jasno prikazati sve slojeve zida duodenuma u papilarnoj regiji i precizno utvrditi prisustvo i stepen tumorske invazije u duodenum, glavu pankreasa ili distalni deo holedohusa.

Endoskopska retrogradna holangiopankreatografija (ERCP) sa multiplim biopsijama papilarne regije i duktusa je široko prihvaćena tehnika za razjašnjavanje dijagnoze ovih tumora [9]. Ipak, iako je regija papile lako dostupna za biopsiju, endoskopska histološka ispitivanja mogu da promaše dijagnozu u čak 40 do 60% slučajeva i ne mogu se smatrati pouzdanim za određivanje stadijuma tumorske bolesti. Zato, pošto negativna biopsija ne isključuje mogućnost invazivnog karcinoma, i kako je «adenom-displazija-karcinom» sekvenca veoma verovatna za ove tumore, za lezije sa niskom ili umerenom displazijom obavezno je sistematsko praćenje sa ponavljanim endoskopskim pregledima i biopsijama.

Sve ovo predstavlja odluku o definitivnoj operativnoj strategiji veoma kompleksnom!

Stadijum bolesti kod ovih karcinoma je definisan na osnovu TNM klasifikacije koju je dala UICC :

Stadijum I	T1 N0 M0
Stadijum II	T2–3 N0 M0
Stadijum III	T1–3 N1 M0
Stadijum IV	T4 svaki N M0

Lokalni stadijum tumora – pT stadijum :

T1stadijum - tumor ograničen na ampulu Vateri

T2 stadijum - tumor infiltriše duodenalnu mukozu ili submukozu

T3stadijum - tumor infiltriše pankreasno tkivo < 2 cm

T4 stadijum - tumor je infiltrisao > 2 cm pankreasnog tkiva

Nakon što se otkrije tumor papile, najvažniji korak je procena prisustva ili odsustva karcinoma, njegove lokalne raširenosti, procena limfonodalne invazije i stepena diferentovanosti tumora.

Nekoliko autora je predložilo kriterijume koji dozvoljavaju primenu lokalne resekcije za neoplazme ampule Vateri [2,3] :

- kod pacijenata sa teškom displazijom ili kancerom niskog rizika u viloznom adenomu
- u slučaju potvrđenog karcinoma in situ (Tis)
- ili adenokarcinoma u stadijumu pT1N0M0/G1-G2.

Lokalna resekcija se uopšteno smatra operacijom koja čuva organ i ima nizak morbiditet i mortalitet. Novije studije pokazuju operativni mortalitet od 0 % kod lokalne resekcije karcinoma Vaterove papile.

Nekoliko tehničkih principa mora biti zadovoljeno kako bi se minimizirala pojava recidiva tumora. Najvažniji cilj je postizanje resekcionih margina bez tumorske invazije, što je ponekad veoma teško ako se radi o velikim tumorima. Tumorska infiltracija žučnog i pankreasnog voda uvek obavezuje na duktalnu resekciju na približno 1 cm do u zdravo! Kod papilarnih tumora koji se ne mogu ukloniti sa adekvatnom marginom bez kompromitovanja ampularnog otvora neophodno je ekscidirati ampulu i rekonstruisati otvore i žučnog i pankreasnog voda.

U koliko intraoperativni nalazi pokažu karcinom koji je uznapredovao više od stadijuma T2, zatim nodus pozitivan tumor ili stepen tumorske diferencijacije lošiji od G2, dakle G3 ili G4, procedura mora da se proširi na duodenopankreatektomiju.

Ovo treba da bude princip čak i u slučaju da se **postoperativno** Tis ili T1 N0 kancer na osnovu definitivne histologije **reklasifikuje** kao pT2 N pozitivan ili se dokaže slabije diferentovani T1 – dakle G3 ili G4!

Brojni prikazi koji se odnose na karcinom Vaterove ampule se pojavljuju u literaturi, ali je većina ovih serija ili previše mala ili multicentrična kako bi se postavili kriterijumi načina hirurškog lečenja i utvrdile varijable koje mogu uticati na prognozu ovih bolesnika.

Najveća studija u literaturi prikazuje 459 pacijenata koji su posmatrani u 57 centara u Japanu između 1949. i 1974. godine, a najveća studija iz jednog japanskog centra je obuhvatala 106 karcinoma papile Vateri koji su lečeni hirurški. Prema dostupnim podacima, ni na našim prostorima ne postoje studije koje su u većem obimu analizirale načine hirurškog lečenja karcinoma papilarne regije.

Na aktuelne prikaze iz raznih hirurških centara utiču predrasude autora o selekciji pacijenata. To za posledicu ima da neki od bolesnika sa manje uznapredovalim tumorom budu tretirani preobimnom duodenopankreatektomijom i budu izloženi riziku znatnog postoperativnog morbiditeta i mortaliteta. A druga grupa pacijenata, sa uznapredovalim stadijumom tumorske bolesti bude podvrgnuta nedovoljnoj lokalnoj eksciziji i ugrožena ranom pojavom recidiva i bez šanse za izlečenje ili duže preživljavanje.

Sagledavajući aktuelnu problematiku, uz precizne ciljeve, savremenu metodologiju, adekvatnu statističku obradu naših podataka, želeli smo u ovoj studiji da dođemo do zaključaka koji će dobiti izboru najadekvatnije resekcione procedure i unaprediti hirurško lečenje tumora papile Vateri.

1.4 Anatomija

Iako je Bottfried Bidloo prvi ilustrovao anatomska istraživanja papile još 1685.godine, zasluge za otkriće ampularne regije date su nemačkom anatomu Abrahamu Vateru, koji je 1720.godine detaljno opisao njenu strukturu.

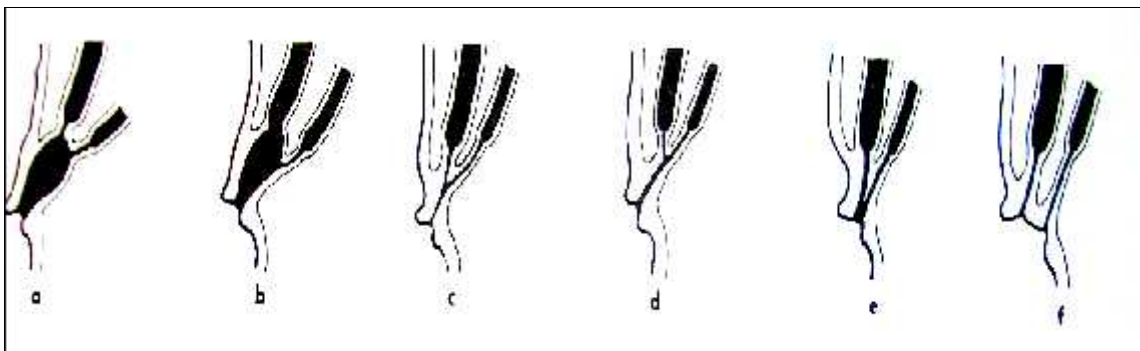
Kada se posmatra iz lumena, papila Vateri je blaga elevacija duodenalne mukoze, mesto gde se dilatirani spoj pankreasnog i žučnog voda uliva u duodenum. Obično je lokalizovana na 80 mm od pilorusa [5]. Papila se najčešće nalazi na descendentnom delu duodenuma (82%), povremeno na prelazu descendentnog u horizontalni (12%) ili na horizontalnom delu (6%). Ukoliko se papila nalazi na horizontalnom delu duodenuma, distalni deo holecistusa je vertikalna. Papila se u duodenum projektuje u visini manjoj od 10 mm, mada postoje značajne individualne razlike.

Kada se pregleda endoskopski, papila je polukružna ili ovalna formacija. Cirkularni nabor mukoze na oralnoj strani, koji se naziva „prekrivnim naborom“, često pokriva duodenalnu papilu. Dijagonalno postavljena duga oralna protruzija, slična dugoj mukoznoj membrani, takođe je lokalizovana na oralnoj strani. Sličan nabor, zvani frenulum, pruža se vertikalno duž aboralne strane papile. Ukoliko je duodenalna papila sakrivena u mukozni duodenuma, ovaj vertikalni nabor je koristan pokazatelj njene lokalizacije tokom endoskopije. Longitudinalni nabor ponekad uključuje oralni nabor, kao i frenulum. Međutim, papila nema uvek ove nabore i frenulum. Papila se, ne retko, može nalaziti u divertikulumu duodenuma ili peridivertikularno, što klinički otežava njenu vizuelizaciju i kanulaciju [5].

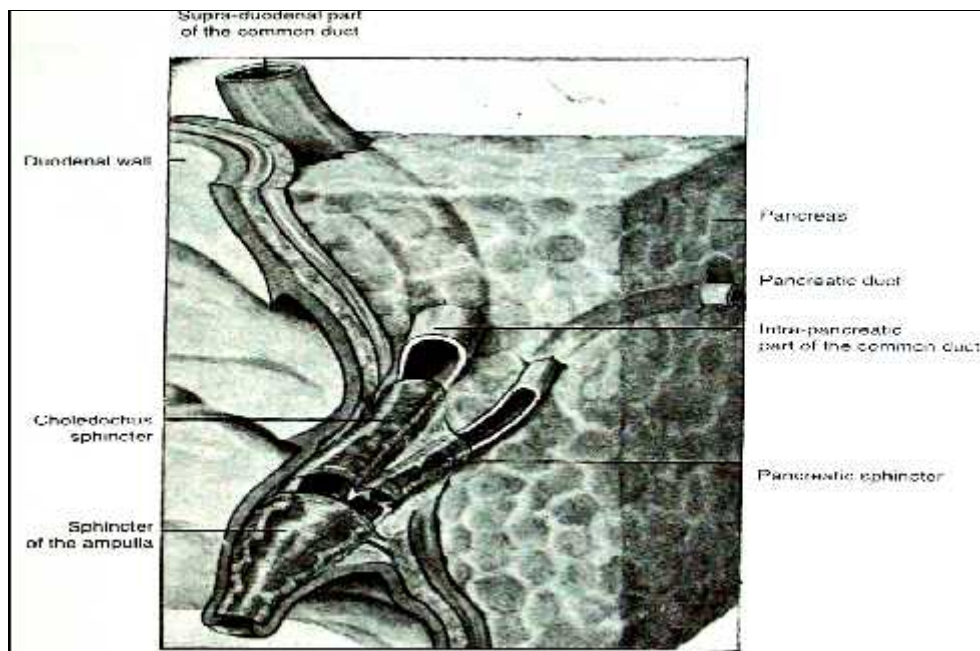
1.4.1 Anatomske varijacije pankreatikusa i holedohusa u regiji papile major

Postoje tri najčešće varijacije odnosa holedohusa, pankreasnog kanala i duodenalne papile: 1) dugačak zajednički kanal holedohusa i Wirsunga sa formiranjem ampule; 2) kratak zajednički kanal; 3) holedous i Wirsung se odvojeno ulivaju u duodenum. U tom slučaju otvor žučnog voda je uvek lociran gore i ulevo od otvora pankreasnog duktusa. Autopsije su pokazale da 55-85% pojedinaca ima zajednički duktus koji formira ampulu [6].

Dowdy i saradnici su još početkom šezdesetih godina, prikazali da je dužina zajedničkog kanala 1-12mm, sa prosečnom dužinom od 4.4 mm. Dijametar zajedničkog duktusa je 1 - 4 mm, sa prosekom od 2.6 mm. Na dužinu zajedničkog duktusa utiče ugao pod kojim kanal ulazi u zid duodenuma. Prisustvo i dužina zajedničkog duktusa su tesno povezani sa simptomima refluksa pankreasnog soka u bilijarno stablo. Ovaj zajednički kanal je regija od izuzetne važnosti u histogenezi tumora papile [6,7].



Slika 1. Varijacije bilio-pankreatičnog spoja, sa i bez formiranja ampule Vateri



Slika 2. Presek kroz papilu Vateri

Mukoza duodenalne papile i zajedničkog duktusa se sastoji od različitih papilarnih struktura. Proptoza iz mukozne membrane, nazvana papilarnim naborom, u lumen duodenalne papile, prevenira refluks duodenalnog sadržaja. Ovaj nabor se razvija u predelu između zajedničkog duktusa i završnog dela žučnog voda. [5]

Kod abnormalnog spajanja pankreasnog i žučnog voda van zida duodenuma, kontrakcija Odijeovog sfinktera funkcionalno ne deluje na spoj, te dolazi do dvosmerne regurgitacije. Pošto je pritisak u pankreatikusu generalno viši nego u žučnom vodu, dešava se refluks pankreasnog soka. [9]

1.4.2 Funkcija Odijeovog sfinktera u papili

Oko završetaka pankreasnog voda i hloedohusa nalaze se zasebni i zajednički sfinkterni mišići (po Boydenu 4 sfinktera: gornji i donji sfinkter hloedohusa, sfinkter pankreasnog kanala i zajednički sfinkter-sfinkter ampule). Dužina ovog kompleksa varira od 6-30mm. Sfinkter hloedohusa je najbolje razvijen, reguliše oticanje žuči i sprečava slobodnu

komunikaciju između pankreasnog i žučnog voda. Odijev sfinkter funkcioniše nezavisno od *muscularis propriae* duodenuma i njegov najveći deo nastaje ispod mukozne membrane iz jedinstvenog mišićnog sloja [8]. U zavisnosti od ugla pod kojim distalni deo holecistusa prolazi kroz duodenalni zid, proksimalni deo sfinktera može se prostirati izvan zida duodenuma u intrapankreatični deo holecistusa, zbog čega sfinkterotomija uvek počinje anterolateralno i ne ide u dužinu više od 1cm, kako bi se izbegla povreda pankreasa [5,6]. Bazični pritisak Odijevskog sfinktera je 4-5 mm Hg viši nego u žučnom vodu. Odijev sfinkter kontroliše protok žuči u duodenum i izbacuje žuč u duodenum peristaltičnim kontrakcijama. Protok žuči zavisi od ukupnog volumena žuči koji sekretuje jetra, kontrakcija žučne kese i pritiska Odijevskog sfinktera.

1.4.3 Vaskularizacija duodenalne papile

Pleksus arterija duodenalne papile najčešće uključuje arterije porekla želuca i zadnje strane duodenuma. Prosečna dužina od otvaranja duodenalne papile do duodenalnog arterijskog pleksusa iznosi 5.5 mm, i kod 5% pacijenata ona se može videti prilikom endoskopske sfinkterotomije (EST). Maksimalni dijametar arterija pleksusa papile je 1.6mm (prosečno 1mm) i rizik od krvarenja nakon endoskopske papilotomije (EPT) je dosta nizak [10].

1.4.4 Inervacija bilijarnog trakta

Bilijarno stablo i papilu bazično kontroliše autonomni nervni sistem- celijačni ganglion i vagusni nerv, koji su delovi simpatičkog i parasimpatičkog nervnog sistema. Nerv koji je grana hepatičnog nervnog pleksusa, a koji formiraju simpatički i vagalni nervi, se distribuira u žučnu kesu, žučni vod i duodenalnu papilu i kontroliše bilijarno stablo. Nervna grana iz gornjeg mezenterijalnog pleksusa nastaje iz pankreasnog pleksusa nervnog sistema koji kontroliše distalni žučni vod i papilu Vateri [5].

1.5 Histologija

Tumori Vaterove ampule se često nazivaju “ampulomi”. Benigni tumori uključuju lipome, hamartome, limfangiome, hemangiome, leiomiofibrome, neurofibrome. Najčešći benigni tumori su adenomi, i to tubulovilozni (40%), vilozni (30%), tubularni (10%), i neepitelni (20%) [11].

Maligni tumori papile predstavljaju posebnu grupu karcinoma koji nastaju od specifičnog tkiva Vaterove ampule.

Većina karcinoma ampule javlja se sporadično. U nastanku i ovih karcinoma duvanski dim se smatra faktorom rizika. Takođe, hronična infekcija jetre metiljima (*Fasciola hepatis*) predstavlja značajnu predispoziciju za ovaj tip tumora [1,13]. Karcinomi ampule kod vrlo mladih pacijenata i blizanaca verovatno nastaju na genetskoj osnovi [14,15].

Neoplazme Vaterove ampule mogu nastati kao rezultat familijarne genetske predispozicije, spontane mutacije, ili spontano.

Najčešći uzrok genetski nastale neoplazme ampule je **Familijarna adenomatozna polipoza** (FAP) [12,13]. Klasični oblik FAP-a nastaje usled autozomno dominantne mutacije, koja dovodi do pojave multiplih adenoma u čitavom gastrointestinalnom traktu, uključujući i ampularno i periampularno tkivo. Skoro svi pacijenti sa FAP-om će ispoljiti neki stepen neoplazme ampule, od benignih adenomatoznih promena do ozbiljnog maligniteta [13]. Makroskopski, ampula je zahvaćena malignitetom u 58% slučajeva ovog sindroma. Prema dugoročnim studijama, 70% pacijenata sa FAP-om će razviti adenom ili adenokarcinom ampule [14]. Kod FAP-a, region ampule je drugo najčešće mesto pojave karcinoma, nakon kolorektuma [16]. Karcinomi ampule kod FAP-a se javljaju kasnije nego kolorektalni karcinomi, u prosečnoj dobi od 45 godina, a mnogo ranije nego sporadični slučajevi [28,29]. Pojedinačni slučajevi karcinoma ekstrahepatičnog bilijarnog trakta i ampule su ispitivani u porodicama sa “Naslednim nepolipoznim kolorektalnim karcinomom” (HNPCC) [24]. Ipak, opšta učestalost maligniteta ampule u ovoj naslednoj familijarnoj bolesti je veoma niska.

Sporadični slučajevi ampularnih maligniteta mogu imati genetsku osnovu, ali izgleda da lokalni faktori igraju ključnu ulogu. Histološke studije su pokazale da se najranije promene u histološkoj strukturi tumorskih lezija sreću u predelu zajedničkog kanala ampule, što upućuje na potencijalne mutagene efekte žuči [15]. Naime, visoka koncentracija žuči može rezultirati apoptozom normalnih epitelnih ćelija, stvarajući na taj način populaciju epitelnih ćelija sklonih malignoj transformaciji [15].

Izgleda da sekvenca „adenom-displazija-karcinom“ predstavlja glavni mehanizam nastanka maligniteta ampule. Kod približno 25% adenoma, zabeležena je histološka progresija u desetogodišnjem periodu [16]. Sa porastom stepena maligniteta, proporcionalno raste i benigno adenomatozno tkivo. Detaljnije informacije dobijaju se posmatranjem histoloških „prelaznih“ stadijuma, od adenoma sa blagom, srednjom i teškom ćelijskom atipijom do invazivnog karcinoma. Stadijumi progresije prisutni kod ampularnih tumora veoma liče na promene epitela koje su zabeležene u razvoju karcinoma kolona od adenomatoznog tkiva [17].

1.5.1 Genetski faktori u nastanku karcinoma papile Vateri

Novija genetska saznanja danas mogu predvideti ne samo rizik za nastanak nego i klinički tok i prognozu karcinoma Vaterove ampule.

Smatra se da najmanje tri spontane genetske mutacije imaju važnu ulogu u nastanku tumora ampule Vateri. To su mutacije proteina K-ras, p16, i p53, koje se najčešće sreću [18]. Danas su poznata i ciljna mesta inaktivacije tumor-supresorskih gena na hromozomima 5q, 9p, i 17p. Ostala kritična mesta inaktivacije, na drugim, često izgubljenim lokusima, nisu još uvek dovoljno ispitana. Status hromozoma 17 smatra se nezavisnim prognostičkim faktorom u okviru karcinoma ampule u istom stadijumu. Stopa mortaliteta tokom petogodišnjeg praćenja za pacijente koji imaju deleciju na **hromozomu 17p** bila je čak 11 puta veća nego kod pacijenata koji su imali intaktan hromozom 17p, bez obzira na stadijum tumora [19].

Tipovi alela povezani sa kancerom ampule predstavljaju karakteristične hromozomske alteracije i razlikuju se od onih viđenih kod kancera pankreasa [19].

Pošto tumori ampule mogu nastati od intestinalnog ili od pankreatikobilijarnog epitela, najranije mutacije koje se odigravaju razlikuju se za ova dva tipa tkiva i njihove načine rasta [12]. *K-ras* mutacije su karakteristične za intestinalni tip tumora. Ostale mutacije nisu specifične za vrstu tkiva, ali imaju ulogu u kliničkoj prognozi [12]. Multivarijantnom analizom je pokazano da je prekomerna ekspresija p53 jak pokazatelj limfatične invazije, invazije pankreasa, kao i perineuralne invazije. Izgleda da se molekularni događaji koji vode do akumulacije p53 u neoplazmi Vaterove ampule dešavaju relativno kasno tokom procesa onkogeneze. Akumulacija β -katena javlja se kod malog broja ampularnih tumorskih ćelija i može ukazati na lošu prognozu [21].

U genetskim istraživanjima pacijenata obolelih od ampularnog karcinoma, srednji indeks ekspresije p53 je bio povećan kod adenoma na 88 a kod karcinoma na 114, u poređenju sa 12,5 koliko iznosi za normalni epitel ampule. Takođe je primećena značajna razlika u Ki67 indeksu proliferacije između normalnog susednog epitela (13%), adenoma (34%), i karcinoma (53%), kao i između adenomatozno izmenjenog epitela (34%), i karcinoma (53%). Vilozni ampularni adenokarcinom je prisutan kod 65% pacijenata sa viloznim adenomom (87%, ako se ubrajaju i pacijenti sa karcinomom in situ, koji je dokazan biopsijom) [22].

Studije sa p53 i Ki67 markerima sugerišu da oni mogu biti korisni u prepoznavanju viloznih karcinoma ampule koji nisu utvrđeni rutinskom biopsijom. Gubitak DPC4 genske ekspresije, koja je uobičajena za kancer pankreasa, ređe se javlja kod tumora ampule, a veoma retko kod benignih lezija ampule [23]. Ne postoji korelacija između *K-ras* genske mutacije i DPC4 ekspresije, kao ni između ovih varijabli i preživljavanja. Gubitak DPC4 ekspresije zabeležen je kod oko trećine invazivnih ampularnih tumora ali nije viđen kod adenoma. Prema tome, do gubitka DPC4 ekspresije dolazi kasno u karcinogenezi [23].

Profil metilacije genetskih mutacija zastupljen kod tumora ampule, dosta se razlikuje od onog koji je karakterističan za malignitete duodenuma, što ukazuje na različitu osnovu maligniteta [26]. Aberacije pRb (protein retinoblastoma) igraju ključnu ulogu u karcinogenezi [27]. Negativna ekspresija proteina p16INK4 značajno korelira sa karakteristikama progresije tumora, kao što su uznapredovali stadijumi tumora, metastaze u limfnim nodusima, invazija pankreasa i duodenuma.

Apoptoza je važan mehanizam kontrole ćelijske proliferacije tumora. Poznato je da Bax protein koji pripada familiji bcl-2 proteina, reguliše apoptozu, i to je proapoptotski član familije. Gubitak kontrole apoptoze kroz gubitak ekspresije *BAX gena* korelira sa preživljavanjem pacijenata sa reseciranim kancerom papile [28]. Ukupno preživljavanje pacijenata nakon resekcije maligniteta papile takođe je u vezi sa ekspresijom ciklooksigenaze (COX)-2. Gubitak kontrole nekog od inhibitora apoptoze ne utiče na ukupno preživljavanje u populaciji pacijenata [29].

1.5.2 Histogeneza karcinoma papile Vateri

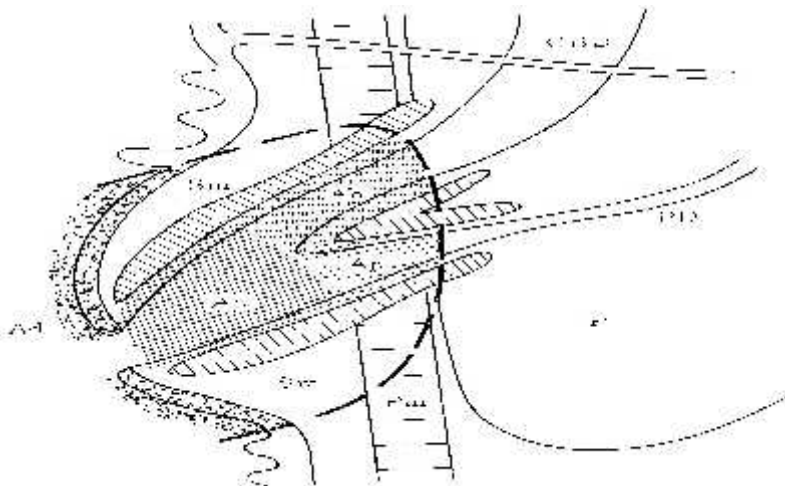
Upadljivo povezana ekspresija obrasca dva različita tipa imunohistohemijskih markera (citokeratini i apomucin MUC2), epitela pankreatikobilijarnog kanala i pankreatikobilijarnog tipa karcinoma (CK7, CK17, CK20, MUC2), kao i intestinalnog epitela i intestinalnog tipa adenokarcinoma (CK7, CK17, CK20, MUC2) ukazuje na to da se ovi tipovi tumora razvijaju iz dva različita tipa tkiva. Topološka analiza veoma malih ampularnih karcinoma naglašava ovaj histogenetski koncept neinvazivne prekursorske lezije intestinalnog tipa karcinoma uvek uključuju ampulo-duodenalni deo papile ili su ograničeni na ovaj region [17]. Intramukozni delovi pankreatikobilijarnih karcinoma često ne uključuju ampuloduodenum, i očigledno nastaju u dubljim delovima papile Vateri [18]. Zbog toga se da pretpostaviti da pankreasni sok može uticati na razvoj i morfologiju ovih karcinoma [18].

Samo su dve studije opisale udruženost intrapankreatičnih prekursorskih lezija sa ampularnim karcinomima. Liu i sar. su zaključili da su intraduktalne neoplazme u velikim pankreasnim kanalima nađene u 22% slučajeva reseciranih ampularnih karcinoma [40]. U drugoj seriji reseciranih tumora, 2 od 5 ampularnih adenoma i 7 od 17 ampularnih adenokarcinoma su bili povezani sa pankreasnim intraduktalnim neoplazmama visokog gradusa (PanIN) [41]. Na žalost, tačan histološki tip karcinoma nije utvrđen. Dakle, pitanje da li je posebno pankreatikobilijarni tip karcinoma papile povezan sa PanIN-om ostaje za sada bez odgovora.

1.5.3 Patogeneza karcinoma papile Vateri

Kada se razmatra patogeneza karcinoma papile, od velike je važnosti istražiti mesto nastanka. Outerbridge je još 1913. godine prikazao da karcinom papile teoretski može nastati iz :

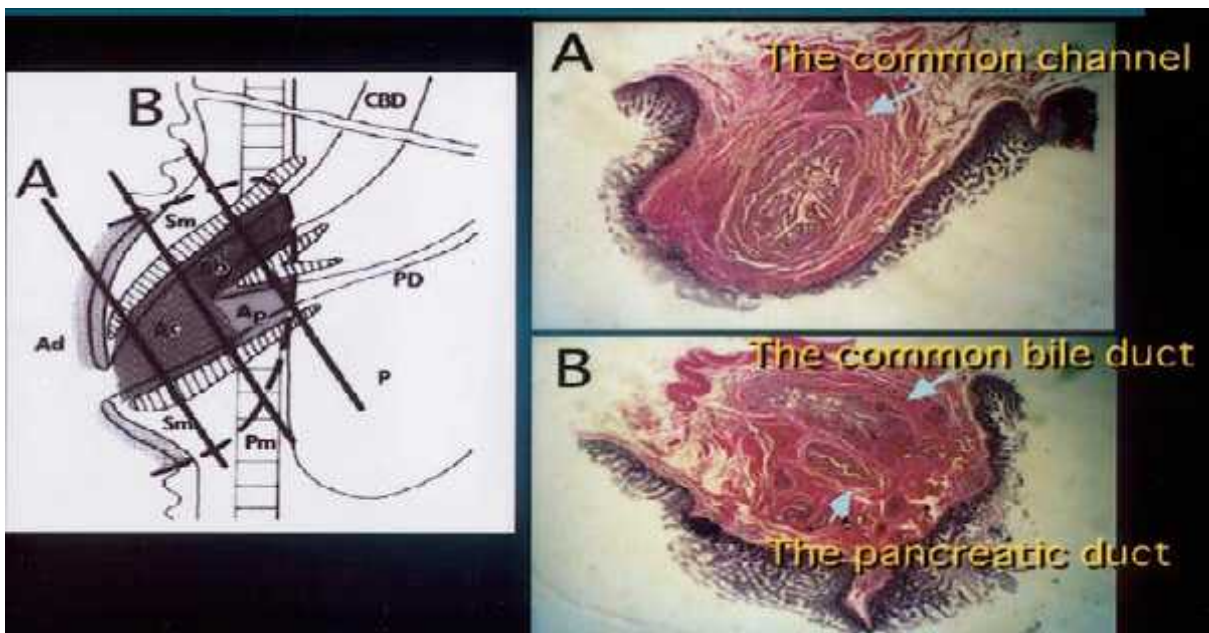
1. epitela zajedničkog pankreatiko-bilijarnog voda (Ac)
2. epitela završnog dela holedohusa (Ab)
3. epitela završnog dela pankreatikusa (Ap)
4. duodenalne mukoze koja prekriva papilu (Ad)
5. Brunnerovih žlezda
6. aberantnih pankreasnih acinusa u zidu holedohusa



Slika 3. Šematski prikaz mesta nastanka karcinoma papile. Zajednički pankreatiko-bilijarni kanal (Ac), Intraduodenalni deo završnog bilijarnog kanala (Ab), Intraduodenalni deo pankreasnog kanala (Ap), Duodenalna mukoza (Ad). CBD, common bile duct; PD, pancreatic duct; P, Pancreas; Sm, Submucosa; Pm, Musclaris propria

Nakon fiksacije formalinom mogu se napraviti serijski preseki kroz papilu:

Kada se papila seče duž linije A prikazuje se epitel zajedničkog kanala; sečenjem duž linije B prikazuje se epitel intraduodenalnog holecistusa i pankreatikusa (Slika 4.)



Slika 4. Šema serijskih preseka kroz papilu – prikaz zajedničkog kanala i završnog dela holecistusa i pankreatikusa

Kriterijumi atipije epitela papile Vateri su klasifikovani u sledećih 5 gradusa, na osnovu ćelijske i strukturne atipije (Slika 5-8):

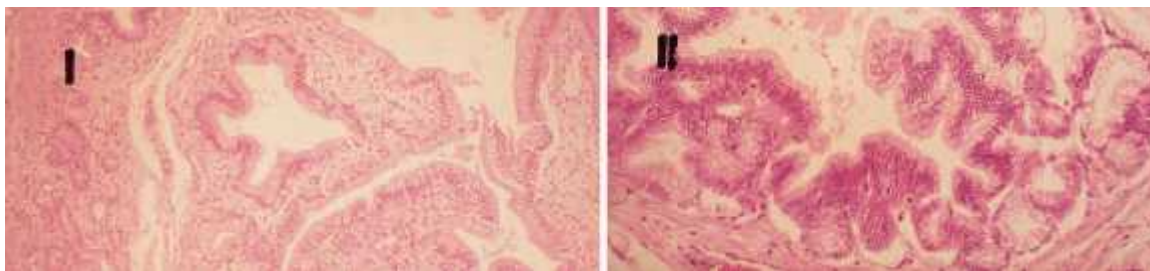
Gradus 1: normalno

Gradus 2: blaga atipija

Gradus 3: umerena atipija

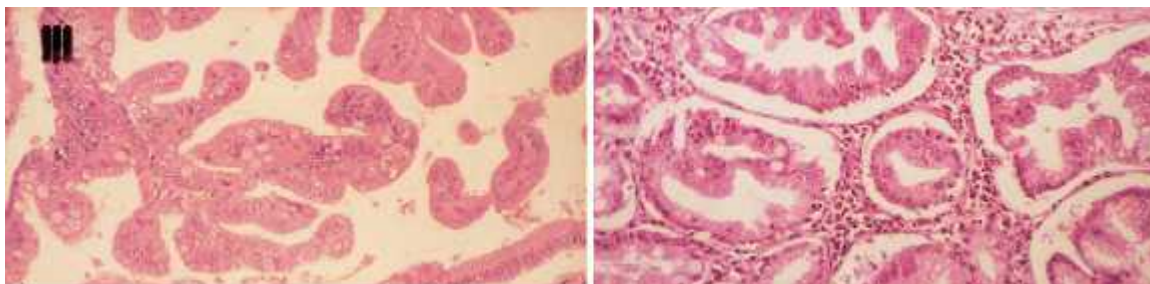
Gradus 4: teška atipija

Gradus 5: siguran karcinom

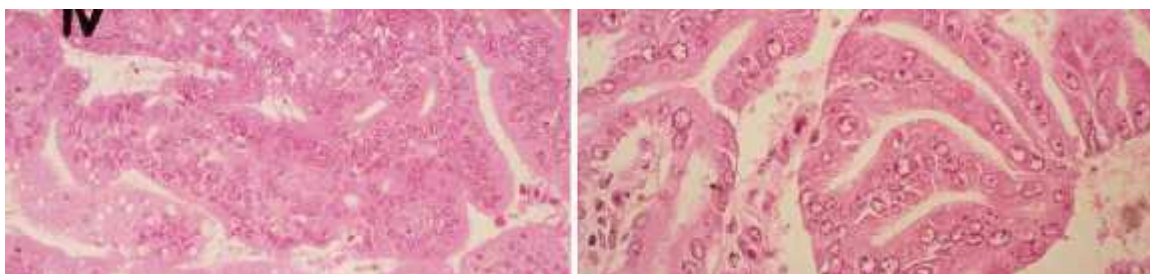


Slika 5. I normalan epitel, bez atipije.

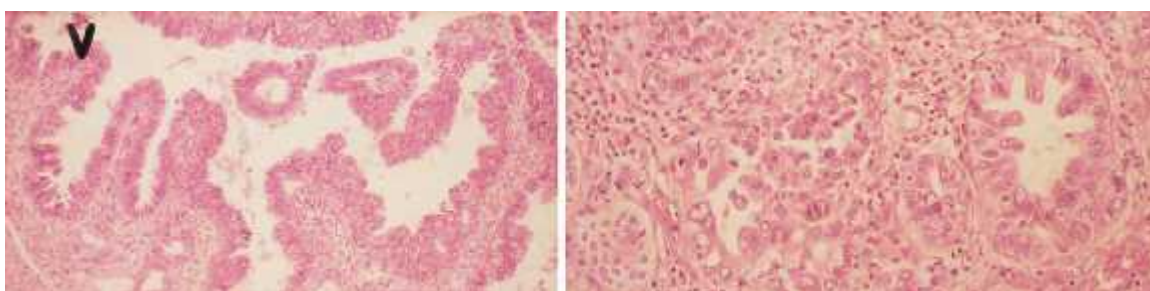
II blaga atipija epitela



Slika 6. a,b. Epitel gradusa III - umerena atipija i granične lezije između benignih i prekancerskih



Slika 7. a,b . Epitel gradusa IV, teška atipija koja snažno sugeriše na malignu leziju ali bez definitivnog dokaza karcinoma



Slika 8. a,b. Epitel gradusa V - nedvosmislen karcinom sa stromalnom invazijom
W. Kimura et al.: Neoplastic diseases of the papilla of Vater. J Hepatobiliary Pancreat Surg (2004) 11:223–231

U istraživanju Kimure i sar. incidence epitela grupe 3 i 4 u zajedničkom vodu su bile značajno više od onih u intraduodenalnoj porciji žučnog voda, pankreatikusa ili duodenalnog epitela. Rezultati su pokazali da je atipija epitela najčešća u zajedničkom vodu. Ova studija autopsija je ukazala na mogućnost da je zajednički vod najvažnije mesto u patogenezi karcinoma papile Vateri [8].

Kada su ispitivani resecirani uzorci, zajednički vod je bio najčešće mesto mogućeg nastanka karcinoma. Rezultati su bili isti nakon ispitivanja pacijenata sa ranim karcinomom papile Vateri. Tačnije, od svih mesta u papili Vateri, karcinom je najčešće pronađen u zajedničkom vodu, gde se pankreasni sok i žuč fiziološki mešaju [8].

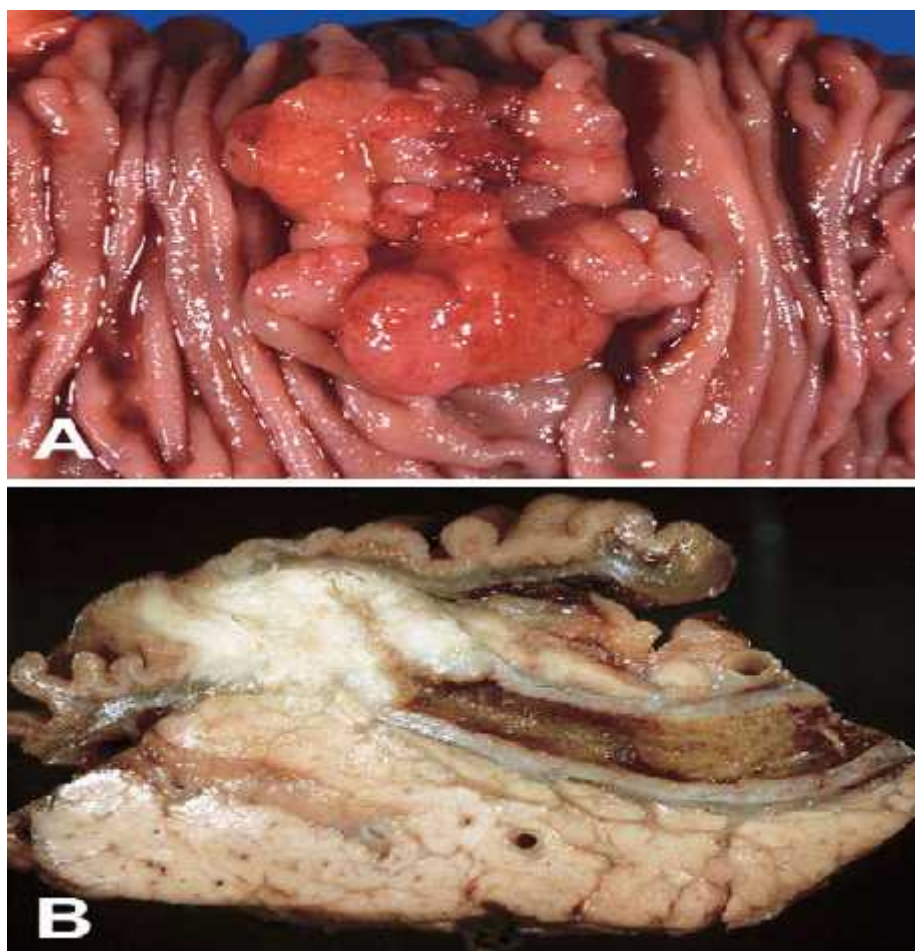
1.5.4 Makroskopski izgled tumora

Karcinomi ampule prema lokalizaciji mogu biti intraampularni, periampularni i mešoviti. Ovakva klasifikacija je veoma značajna i za procenu lokalnog statusa tumora preoperativno, procenu nodalne zahvaćenosti i planiranje operacije.

Na osnovu izgleda iz duodenuma definisana su tri makrotipa karcinoma ampule [24]:

1. intramuralni protrudirajući (intraampularni) - tip karcinoma koji podrazumeva polipoidne tumore zajedničkog kanala, bez duodenalne luminalne komponente;
2. ekstramuralni protrudirajući (periampularni) - polipoidni tumori koji više protruziju papile u duodenum;
3. egzulcerišući karcinom ampule

Egzulcerisani karcinomi se obično dijagnostikuju u višem stadijumu nego protrudirajući karcinomi. Obično su limfo i hemangio invazivni, pri čemu su limfni čvorovi dva puta češće zahvaćeni nego kod protrudirajućih karcinoma u vreme resekcije [34]. Egzulcerišući karcinomi obično nemaju prekursorske lezije [19] i povezani su sa prekomernom ekspresijom p53 proteina, češće nego polipoidni karcinomi (67% u poređenju sa 32%) [26].



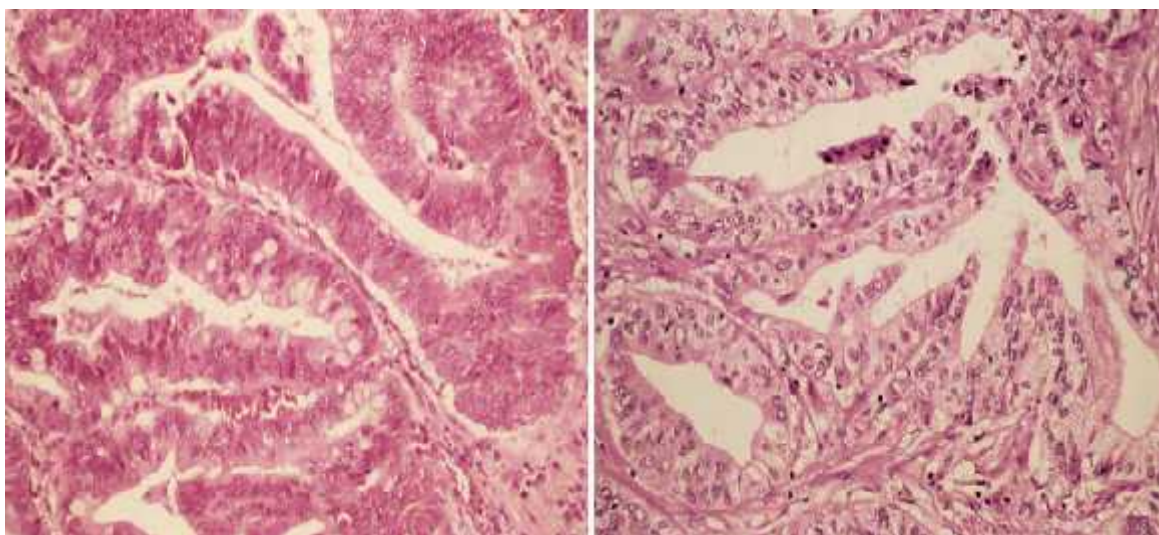
Slika 9. Makroskopski tipovi ampularnog karcinoma. A. periampularni karcinom
B. predominantno intraampularni karcinom

1.5.5 Mikroskopska klasifikacija – histološki tipovi

Dva osnovna histološka tipa karcinoma ampule su intestinalni i pankreatikobilijarni tip karcinoma.

Intestinalni histološki tip strukturno je sličan karcinomu tankog creva i podseća na tubularni adenokarcinom kolona. Sastoji se od razvijenih tubularnih i izduženih žlezda kao i kribriformnih delova. Žlezde su oivičene pseudoslojevitim epitelom sa izduženim jedrima. Citoplazma je eozinofilna.

Pankreatikobilijarni tip adenokarcinoma sličan je karcinomima pankreasa ili ekstrahepatičnih žučnih puteva. Njegovu strukturu čine jednostavne ili razgranate žlezde okružene izrazito dezmoplastičnom stromom. Žlezde su oivičene jednim slojem kuboidnih do nisko cilindričnih ćelija. Jedra su više ovalna, u odnosu na intestinalni tip. Citoplazma je bistra. Tumorske ćelije iste žlezde variraju u veličini i obliku.



Slika 10. Histološki tipovi karcinoma papile

a) intestinalni tip

b) pankreatikobilijarni tip

Paneth-ćelije, argirofilne ćelije pozitivno bojene Grimelius bojom i ćelije koje su pozitivno obojene na anti-lizozomna antitela su češće nađene u intestinalnom, nego u pankreatiko-bilijarnom tipu.

Incidenca i velikih ulceracija i histološke invazije pankreasa je češća u pankreatiko-bilijarnom nego u intestinalnom tipu. Incidenca histoloških metastaza u limfnim nodusima je značajno veća u slučajevima pankreatiko-bilijarnog tipa, nego u intestinalnom tipu!

Dugogodišnje preživljavanje nakon resekcije tumora je značajno veće kod pacijenata sa intestinalnim tipom nego kod pacijenata sa pankreatiko-bilijarnim tipom.

Istraživanja američkih naučnika su pokazala zastupljenost intestinalnog tipa od 49% i pankreatikobilijarnog tipa od 21% , za razliku od Japana, gde je pankreatikobilijarni tip preovlađivao sa 75% , a intestinalni je bio zastupljen u preostalih 25% ampularnih karcinoma [12]. Takođe, u nemačkim serijama pankreatikobilijarni tip adenokarcinoma je dosta češći (44.8%) nego intestinalni (26.9%) [13].

Zbog različitih stavova patologa nekada se određeni procenat ovih tumora ne može definitivno svrstati u neki od tipova ampularnog adenokarcinoma isključivo na osnovu histološke građe. Ta činjenica se mora uzeti u obzir u slučaju da se histološka klasifikacija koristi kao kriterijum pri donošenju odluka u vezi sa terapijom.

Ova dva tipa karcinoma treba lečiti različitim operativnim procedurama ili adjuvantnim terapijama. Kada je karcinom intestinalnog tipa, veoma radikalna disekcija limfnih nodusa ne mora biti neophodna. Ipak, kompletna i detaljna disekcija limfnih nodusa tokom operacije i intenzivna adjuvantna terapija, kao što je hemoterapija ili radijacija, najčešće je neophodna u slučajevima pankreatiko-bilijarnog tipa karcinoma papile Vateri [12].

1.5.6 Imunohistohemijske karakteristike karcinoma papile Vateri

Različiti histološki tipovi karcinoma ampule se mogu mnogo bolje diferencirati imunohistohemijski [18,21,32].

Pankreatikobilijarni tip adenokarcinoma skoro uvek eksprimira citokeratine 7 i 17, ređe intestinalni apomucin MUC2, i u skoro svim slučajevima je negativan na citokeratin 20. Ovi markeri su isti kao i za normalni pankreatikobilijarni epitel kanala i epitel peripapilarnih žlezda papile Vateri.

Intestinalni tip adenokarcinoma uglavnom sadrži citokeratin 20 i apomucin MUC2 i često citokeratin 7 u manjoj meri, identično kao i intestinalni epitel. Isto tako, mnogi ređi karcinomi papilarnog regiona se mogu podeliti na intestinalni i pankreatikobilijarni tip mukoze: većina slabo diferentovanih karcinoma kao i većina papilarnih karcinoma pokazuju imunohistohemijsku sličnost sa mukozom pankreatikobilijarnih karcinoma. Mucinozni i tumor ćelija „pečatnog prstena“ ekspimiraju intestinalni apomucin MUC2. Takođe, karcinom ćelija „pečatnog prstena“ ima citokeratinski profil intestinalnog epitela i eksprimira CDX2 [28]. Neki karcinomi negativni na citokeratine i MUC2, razvijaju se iz prekursorskih lezija koji imaju spektar markera specifičan za intestinalnu ili pankreatikobilijarnu mukozu [21].

1.6 Povezanost karcinoma papile sa drugim malignitetima

Pacijenti sa karcinomom papile imaju povećan rizik za dobijanje drugog maligniteta, i to naj češće primarnog kolorektalnog karcinoma. Ovi nalazi ukazuju na to da ampularni i kolorektalni maligniteti imaju zajedničke faktore rizika- faktore okruženja i/ili genetike [24].

Drugi povezani maligniteti su karcinom želuca i karcinom uterusa .

1.7 Patološke i kliničke karakteristike različitih karcinoma papile

1.7.1 Adenom i neinvazivni papilarni karcinom

Relativno česta ampularna neoplazma je adenom, preinvazivna polipoidna neoplazma, morfološki i genetski slična adenomima debelog creva. Iako u najvećem broju kliničkih studija invazivni karcinomi premašuju po broju čiste adenome, rezidualni adenomi se najčešće pronalaze zajedno sa invazivnim karcinomima. Za većinu ampularnih adenokarcinoma, posebno onih sa intestinalnim fenotipom, smatra se da nastaju iz prekursora adenoma. Sa druge strane, mnogi adenomi papile sadrže fokuse sa invazivnim karcinomom, što zahteva detaljnu histološku evaluaciju [13].

Sporadični ampularni adenomi su obično solitarni. Oni koji nastaju kod pacijenata sa familijarnom adenomatoznom polipozom, praćeni su većim brojem adenoma u periampularnom duodenumu, ponekad formiraju i “ tepih polipa“. Ampularni adenomi kod pacijenata sa familijarnom adenomatoznom polipozom se obično detektuju u ranijem uzrastu (prosek je 41 godina) nasuprot sporadičnim adenomima (prosek 62 godine) [14]. Simptomatski pacijenti se obično prezentuju bilijarnom opstrukcijom, iako se ampularni i duodenalni adenomi detektuju u sve većem broju kod asimptomatskih pacijenata sa FAP zahvaljujući endoskopskom skriningu.

Makroskopski izgled ampularnih adenoma zavisi od specifičnog epitela iz kojeg nastaju. Mnogi su egzofitni, pre svega zahvataju intestinalni epitel papile i okolnu periampularnu duodenalnu mukozu; drugi nastaju primarno u samoj ampuli, izgledaju kao submukozna masa prekrivena glatkim epitelom papile. Ampularni adenomi mogu biti promera nekoliko milimetara (kada se incidentalno otkriju skrining endoskopijom) ili mogu imati nekoliko centimetara u promeru. Rizik od pronalaženja invazivnog karcinoma unutar ampularnog adenoma je proporcionalan veličini adenoma i veći je za datu veličinu u poređenju sa adenomima debelog creva.

Mikroskopski, ampularni adenomi podsećaju na adenome debelog creva i mogu biti tubularni, vilozni i mešoviti (tubulovilozni). Epitel intestinalnog tipa pokazuje pseudostratifikaciju ili elongirane nukleuse i postoji dodatna ćelijska atipija i

arhitektonska kompleksnost u zavisnosti od stepena displazije. Područja displazije visokog stepena se karakterišu kompleksnim, kribriformnim žlezdama sa značajnom ćelijskom atipijom i gubitkom epitelijalnog polariteta. Adenomatozne promene se mogu proširiti i zahvatiti multipli epitel, uključujući mukozu papile zajedničkog kanala, distalnog pankreasnog i bilijarnog duktusa. Pored toga, ekstenziju adenomatoznih promena u subepitelijalne duktuluse oko ampule može biti teško odvojiti od invazivnog karcinoma. Imunohistohemijsko bojenje otkriva porast endokrinih ćelija i Paneth-ovih ćelija u ampularnim adenomima i ova dva ćelijska tipa ponekad mogu biti dovoljno prominentna za prepoznavanje u rutinski bojenom materijalu.

Ampularni adenomi se mogu dobro lečiti endoskopskom resekcijom ili transduodenalnom ampulektomijom (pre nego duodenopankreatektomijom). Kada se učini ova procedura, neophodno je da patolog proceni leziju pažljivo kako bi se odredila kompletnost resekcije i tražili suptilni lokusi invazivnog karcinoma. Ponekad ova evaluacija može biti sprovedena ex tempore biopsijama.

Mnogo ređe preinvazivne neoplastične lezije ampule uključuju flat karcinom in situ i neinvazivni papilarni karcinom.

Flat karcinom in situ je lezija sa displazijom epitela koja ne formira makroskopski polipoidnu masu. Sa druge strane, displastični epitel uključuje nativnu arhitekturu ampule.

Neinvazivni papilarni karcinom je polipoidna lezija koja generalno zahvata intraampularni region. Iako makroskopski podseća na adenom, neinvazivni papilarni karcinomi imaju veoma kompleksnu mikroskopsku arhitekturu i sastoje se od tubula, papila i mikropapila koje su oivičene kuboidalnim ćelijama sa okruglim nukleusima koje više podsećaju na papilarne karcinome bilijarnog stabla nego na intestinalni tip adenoma. Veliki broj promena pokazuje displaziju visokog stepena, stoga i naziv „papilarni karcinom“.

1.7.2 Adenokarcinom papile

Adenokarcinomi su najčešći maligniteti ampule. Slično adenomima iz kojih većina njih i nastaje, ampularni adenokarcinomi su češći od adenokarcinoma bilo koje druge regije u tankom crevu. Pacijenti sa ampularnim adenokarcinomima se klasično prezentuju bilijarnom opstrukcijom sa distendiranom, palpabilnom žučnom kesom, iako je u suštini palpabilna žučna kesa redak nalaz. Tačna preoperativna dijagnoza zavisi od stepena invazivnosti i od tehnike endoskopske biopsije. Invazivne komponente se obično nalaze duboko unutar adenoma, tako da površinski uzorci biopsija ne moraju da otkriju invaziju. Endoskopska papilotomija može biti od pomoći u dostizanju dijagnostičkih area, posebno za karcinome lokalizovane u zajedničkom kanalu.

Ampularni adenokarcinomi su često relativno mali u trenutku otkrivanja, verovatno zbog ranih simptoma. Blizu 20% su manji od 1cm, a više od 75% su manji od 4 cm u vreme postavljanja dijagnoze. Slično ampularnim adenomima, makroskopski izgled zavisi od specifičnog epitela koji je zahvaćen. Neki su predominantno egzofitni, rastu iz mukoze papile, dok su drugi predominantno intraampularni i pokriveni intaktnom mukozom. Nasuprot adenomima, adenokarcinomi su obično ulcerisani i mogu imati centralno udubljenje, nalik krateru. Veliki tumori mogu maskirati normalnu ampularnu strukturu, otežavajući tačno određivanje porekla tumora.

Mikroskopski, većina ampularnih adenokarcinoma podseća na karcinome debelog creva i svrstavaju se u intestinalni tip. Približno 25% ampularnih adenokarcinoma podseća na duktalne adenokarcinome pankreasa ili holecistusa i svrstavaju se u pankreatiko-bilijarni tip adenokarcinoma. Najčešće, intestinalni tip ampularnih adenokarcinoma nastaje zajedno sa adenomima, iako određeni adenokarcinomi pankreato-bilijarnog tipa takođe prikazuju rezidualnu komponentu adenoma. Ampularni adenokarcinomi tipično daju invaziju muskularnog dela Oddijevog sfinktera, šire se kroz duodenalnu submukozu i muscularis propriu i daju invaziju pankreasnog parenhima ili peripankreatičnog mekog tkiva. Metastaze u limfnim nodusima su česte i mogu se naći i u superficijalnim invazivnim karcinomima.

Opisan je veliki broj histoloških varijanti ampularnih adenokarcinoma, uključujući adenoskvamozni karcinom, clear-cell karcinom, mucinozni adenokarcinom i signet-ring

cell karcinom. Iako su morfološke karakteristike ovih podtipova precizne, specifične kliničke ili genetske razlike od uobičajenijih histoloških tipova treba tek opisati.

Ampularni karcinomi imaju relativno dobro preživljavanje u poređenju sa duktalnim karcinomima pankreasa; pacijenti sa lokalizovanom bolešću imaju 5-godišnje preživljavanje više od 50% i pacijenti sa LN metastazama imaju 5-godišnje preživljavanje više od 28%. Iako su neki autori postavili pitanje da li ovakav ishod reflektuje različitu biologiju ampularnih karcinoma (nasuprot prostom ranijem otkrivanju u ranijem stadijumu zbog ranijeg nastajanja simptoma), čak i pacijenti sa ampularnim karcinomima sa pozitivnim limfnim nodusima imaju bolje preživljavanje nego bilo koja grupa pacijenata sa karcinomom pankreasa.

1.8 Retki tumori ampule

1.8.1 High-grade neuroendokrini karcinom

Iako su ampularni „high-grade neuroendokrini karcinomi“ retki, češći su na ovoj lokaciji nego u pankreasu. Klinički nalaz je sličan onome kod ampularnih adenokarcinoma. Funkcionalno značajna hormonska aktivnost je retka.

Mnogi high-grade neuroendokrini karcinomi nastaju sa adenomima a neki sadrže mešovite komponente adenokarcinoma. Poznata su dva histološka tipa: **Sitnoćelijski karcinomi** imaju fuziformne male ćelije sa minimalnom citoplazmom, fino granuliranim hromatinom i jedarnim otiskom. Njihovo biološko ponašanje je nekada slično sitnoćelijskom karcinomu pluća. **Krupnoćelijski neuroendokrini karcinomi** imaju umerenu količinu citoplazme i okrugla jedra sa prominentnim jedrima [34]. Oba tipa se jasno razlikuju od dobro diferentovanih endokrinih neoplazmi na osnovu svoje visoke stope mitoze i abudantne nekroze. Imunohistohemijski dokaz neuroendokrine diferencijacije se generalno ne može identifikovati (neophodan je za dokazivanje krupnoćelijskog tipa), ali bojenje hromograninom i sinaptofizinom je manje rašireno nego kod karcinoidnih tumora. High-grade neuroendokrini karcinomi su visoko agresivni. Većina pacijenata se prezentuje invazijom limfnih nodusa i

imaju rani recidiv nakon operacije. U izveštajima se prikazuju stope mortaliteta pacijenata od čak 64% u okviru nekoliko godina [34].

1.8.2 Dobro diferentovane endokrine neoplazme

1.8.2.1. Karcinoidi

Dobro diferentovani karcinoidni tumori mogu biti lokalizovani na ampuli i imati povoljnu prognozu nakon uspešne resekcije [34]. Obično ne daju simptome povezane sa produkcijom hormona [35].

Karcinoidni tumori se od high-grade neuroendokrinih karcinoma razlikuju po izrazito organoidnom modelu rasta, sa gnezdima i trakama ćelija, svojom niskom mitotskom aktivnošću i relativnim nedostatkom nekroze. Ovi tumori predominantno zahvataju submukozu i muskularis duodenuma i ampule. Iako je ekstenzija u mukozu obično prisutna, endoskopski dobijeni uzorci biopsije najčešće daju dijagnostičko tkivo [36]. Međutim, nekada lezija može imati subepitelijalni položaj, otežavajući endoskopsku dijagnozu [37]. Jedan broj pacijenata sa karcinoidom (oko 26%), ima neurofibromatozu [38]. Mnogi periampularni karcinoidni tumori su relativno mali, promera od nekoliko milimetara do nekoliko centimetara. Tumori koji direktno zahvataju ampulu Vateri rano se manifestuju bilijarnom opstrukcijom, dok su tumori koji su situirani u okolnom duodenumu obično asimptomatski, ukoliko nisu povezani sa endokrinim paraneoplastičnim sindromom. Periampularni karcinoidi su povezani sa nekoliko naslednih genetičkih sindroma, uključujući neurofibromatozu tip 1 i MEN 1. Neki karcinoidni tumori koji nastaju kod ovih pacijenata imaju karakteristične kliničke ili morfološke odlike. Mnogi periampularni karcinoidi ipak nisu u vezi sa kliničkim sindromom ili određenom morfologijom i oni veoma retko daju karcinoidni sindrom, obično nakon razvoja metastaza u jetri. Ovi karcinoidni tumori podsećaju na karcinoide želuca i gornjeg GIT-a, sa predominantno solidnom, zbijenom arhitekturom i citološkom uniformnošću. Imunohistohemijski, tumori pokazuju jaku ekspresiju opštih endokrinih markera hromogranina i sinaptofizina i mnogi se vezuju za keratin. Mali karcinoidni tumori (< 1cm) koji su ograničeni na mukozu i submukozu, obično ne daju metastaze u

limfne noduse, i mogu se dobro lečiti lokalnom ekscizijom [36]. Sa povećanjem veličine, rizik za limfo nodalne metastaze raste. Pacijente sa pozitivnim limfnim čvorovima ili jetrinim metastazama je u principu teško lečiti, ali bolest ima produžen klinički tok i dugogodišnje preživljavanje, čak i sa metastazama u jetri.

1.8.2.2 Glandularni duodenalni karcinoid (ampularni somatostatinom)

Ovi tumori su visoko karakteristični za periampularni region. To su dobro diferentovani karcinoidni tumori sa isključivo glandularnim modelom rasta. Mnogi od ovih tumora produkuju somatostatin, tako da postoji i alternativni naziv ampularni somatostatinom. Ipak, ovi tumori gotovo nikada ne izazivaju somatostatinski sindrom (za razliku od pankreasnih somatostatinoma). Pored svoje arhitekture formiranja žlezda, oni često ispoljavaju psamomska telašca. Iako su karakteristike jedra kao kod dobro diferentovanih endokrinih neoplazmi, njihova glandularna arhitektura može izazavati konfuziju zbog adenokarcinoma. Pored toga, postoji abudantna, lako eozinofilna citoplazma, koja uzrokuje sličnost neoplastičnih žlezda sa submukoznim Brunerovim žlezdama duodenuma na biopsijskim uzorcima, pa ih je moguće pomešati sa Bruneromima. Glandularni duodenalni karcinoidi su relativno agresivni i obično daju metastaze u jetru i limfne čvorove [36].

1.8.2.3 Gastrinom

Gastrinomi regije papile Vateri su neuroendokrini tumori povezani sa hipersekrecijom gastrina, što rezultira peptičnim ulceracijama (Zollinger-Ellison sindrom). Periampularni gastrinomi su praktično najčešći kod pacijenata sa MEN 1 sindromom i premašuju broj pankreasnih gastrinoma kao uzrok Zollinger-Ellisonovog sindroma.

Za razliku od primarnih pankreasnih tumora, gastrinomi papile su često jako mali (< 1 cm). Metastaze u regionalnim limfnim nodusima iz ovih malih tumora mogu biti veće nego kod primarnih tumora i u određenom slučaju teško je identifikovati primarne tumore. Histološki, gastrinomi se ne mogu razlikovati od nefunkcionalnih karcinoidnih tumora. Produkcija gastrina se obično može otkriti imunohistohemijski. Iako su metastaze u regionalnim LN obično prisutne, periampularni gastrinomi imaju bolju

dugogodišnju prognozu od pankreasnih gastrinoma, koji su obično značajno veći u vreme dijagnoze.

1.8.2.4 Gangliocitni paragangliom

Patološki karakterističan tumor koji je suštinski ograničen na ampularni region, gangliocitni paragangliom sadrži veliki broj različitih ćelijskih tipova koji su pobili logično histogenetsko objašnjenje. Većina pacijenata su odrasle osobe koji se prezentuju minimalnim simptomima, ukoliko tumor nije dovoljno blizu papili kako bi uslovio bilijarnu opstrukciju. Neki slučajevi su povezani sa neurofibromatozom tip I, ali je ta povezanost slabija nego za glandularne duodenalne karcinoidne tumore. Gangliocitni paragangliomi se nalaze u submukozi, slično karcinoidnim tumorima i neki od njih su polipoidni ili pedunkularni [41]. Obično su veličine od 1 do 3 cm. Mikroskopski, karakteristično je da tri različite ćelijske komponente variraju od slučaja do slučaja. Gnezda epiteloidnih endokrinih ćelija su obično predominantna. Individualne ganglionske ćelije imaju abudantnu citoplazmu i velika, okrugla jedra sa prominentnim nukleolusima. Konačno, postoji i ćelijska komponenta nalik vretenu koja reprezentuje Schwanove ćelije. Ćelije gangliona daju ekspresiju sinaptofizina i neurofilamenata, a švanomska komponenta se boji na S100 protein. Većina gangliocitnih paraganglioma takođe proizvode pankreasni polipeptid. Poreklo ovih tumora je predmet debate zato što sadrže endodermalno nastale, karcinoidu nalik elemente, i od neuralne cevi nastale švanomske elemente. Većina gangliocitnih paraganglioma su benigni. Literatura beleži retke slučajeve ampularnih paraganglioma sa malignim karakteristikama [41].

1.9 Klinička slika karcinoma papile Vateri

Simptomi i znaci ampularnog karcinoma se mogu javiti kao posledica rasta tumorske mase ili se lezija može otkriti slučajno, tokom rutinskog pregleda [11].

Klinička slika, u zavisnosti od lokalizacije tumora, varira od nespecifičnih abdominalnih tegoba, do gubitka apetita, gubitka u TT i pojave obstruktivne žutice. Epigastrični bol se javlja kod 20 do 40% pacijenata.

Mehanička žutica je uobičajeni znak karcinoma papile [30]. Najčešće nastaje usled opstrukcije žučnog voda, što je uobičajeno, ili ređe kao rezultat metastaza u jetri. Mada je pacijenti opisuju kao naglo nastalu, ona uglavnom ima spor i progresivan tok [42]. Opstruktivna žutica je znak uznapredovalog maligniteta i loš je prediktor preživljavanja. Temperatura i groznica zbog ascedentnog holangitisa se retko javljaju čak i kod dugotrajnih bilijarnih opstrukcija, ukoliko se bilijarno stablo ne kontaminira stentovanjem ili ERCP-om.

Čest znak, inače klinički inaparentne ampularne neoplazme, predstavlja okultno gastrointestinalno krvarenje. Kod mnogih pacijenata sa sideropenijskom anemijom, gornjom endoskopijom se vizuelizuje tumorska masa u predelu papile. Obilnije krvarenje se retko sreće kao rani znak [11].

Opstrukcija duodenuma je kasna sekvela u prirodnom toku ampularnog maligniteta. Prisutna je i kod nastanka lokalnog recidiva nakon lokalne ili endoskopske resekcije. Karcinom papile nekada se može manifestovati u početnoj fazi kliničkom slikom akutnog pankeatitisa.

1.10 Dijagnoza i stejdžing maligniteta papile

1.10.1 Tumorski markeri

Kada se koriste na odgovarajući način, serološki testovi mogu imati korisnu ulogu u dijagnozi i praćenju efekata terapije. Oni su neinvazivni, nisu skupi, pa se mogu često i ponavljati. Ipak, zapaženo je da nemaju veliki klinički značaj. To je uglavnom rezultat nereálnih očekivanja, kombinovanih sa nedovoljnim razumevanjem bioloških mehanizama koji dovode do prisustva tumorskih markera u serumu.

Nijedan tumorski marker nije potpuno specifičan za određeni karcinom. Epitelni karcinomi najčešće sadrže glikoproteine koji su na neki način izmenjeni u poređenju sa normalnim tkivom istog organa. Te promene su obično više kvantitativne nego kvalitativne. Najbolji tumorski markeri koji su trenutno dostupni su oni koji sadrže karbohidratni antigen nošen mucinom, koji se u velikim količinama oslobađa u krv kod bolesnika sa karcinomom papile. S obzirom da su isti mucini obično prisutni i u normalnoj žuči, lažno pozitivni rezultati su česti kod bolesnika sa obstruktivnim ikterusom, bez obzira na etiologiju.

Takođe je važno napomenuti da senzitivnost i specifičnost zavise i od granične vrednosti izabrane za normalnu vrednost. Povećanje granične vrednosti obično će smanjiti senzitivnost a poboljšati specifičnost, dok svi stvarno negativni rezultati ne budu uključeni u navedenu normalnu vrednost. Slično, desetostruko povećanje vrednosti u koncentraciji tumorskog markera, će imati daleko veću pozitivnu predviđajuću vrednost nego dvostruko povećanje. Povećana vrednost kod bolesnika koji nisu ikterični takođe ima veću pozitivnu predviđajuću vrednost nego kod bolesnika koji su ikterični, što je veoma značajno za karcinom papile.

1.10.1.1 Tumorski marker Ca 19-9

Danas se kao tumorski marker najčešće koristi Ca 19-9. On je pronađen još 1979. godine, originalno poznat kao gastrointestinalni karcinomski antigen (GICA). Otkriven je kod kolorektalne ćelijske linije „SW 1116“. Ima dvostruku tkivnu ekspresiju, kao monosialoganglioizid, i kao mukusni glikoprotein, a oba se mogu izlučivati u krv.

Imunohistohemijski je pokazano da je Ca 19-9 antigen prisutan u normalnom pankreasu odraslih i normalnom fetalnom pankreasu, a takodje je nađen i u jednjaku, želucu, tankom crevu, žučnoj kesi, žučnim vodovima i pljuvačnim žlezdama. Kada je reč o tumorima, izgleda da postoji smanjeno prebojavanje kod slabo diferentovanih tipova. Takođe je nađen i u normalnom pankreasnom soku.

Senzitivnost ovog testa je oko 70-90%, dok je specifičnost 68-97%. Lažno pozitivni nalaz se može javiti kod bolesnika sa obstruktivnom žuticom (lažno povećanje zbog hepatične insuficijencije i nemogućnosti razgradnje i ekskrecije metabolita CA 19-9), sa cirozom,

pankreatitisom, kao i bolesnika sa nekim drugim malignitetom (karcinom pluća ili jajnika). U pokušaju diferenciranja karcinoma papile od gore navedenih stanja, neki su autori smatrali korisnim određivanje više granične vrednosti (120 U/ml) za normalnu, u odnosu na uobičajenu (35 U/ml).

Određivanje tačnog preoperativnog stadijuma bolesti je težak i neizvesan dijagnostički zadatak. Danas je dostupan veliki broj metoda u dijagnostici ampularnih neoplazmi : ekstrakorporalni UZ, EGDS, CT, MRCP, biopsija, endoskopski UZ, ERCP, intraduktalni UZ i angiografija. Tačan preoperativni stejdžing je obavezan u donošenju terapijskih odluka.

1.11 Endoskopski pregled

Široko primenjena upotreba endoskopije danas doprinosi ranom otkrivanju i asimptomatskih neoplazmi papile.

Za ispitivanje i biopsiju tumora kao najbolji izbor koristi se endoskop sa bočnim vizirom. Dijagnostička tačnost endoskopskih biopsija regije papile je relativno niža nego za ostale malignitete. Prethodno urađena sfinkterotomija znatno otežava senzitivnost za otkrivanje maligniteta [38]. Ispitivanjem je ustanovljena tačnost biopsija od 68%, i to značajno više u grupi sa karcinomom ampule (82.7%) nego u grupi pacijenata sa adenomom (50%) [47].

Tipičan endoskopski nalaz adenoma papile je lobulirani kupasti tumor izmenjene boje. Crvenkasti nodularni tumor povezan sa erozijama i lakim krvarenjem ukazuje na malignitet. Ulceracije ili konvergencije okolnih duodenalnih nabora sugerise tumorsku invaziju u zid duodenuma ili pankreasni parenhim. Pored toga što omogućava dobijanje tkiva za postavljanje histološke dijagnoze, endoskopska vizuelizacija daje podatke i o biološkom ponašanju lezije. Pouzdani endoskopski znaci koji ukazuju na mogućnost maligne transformacije uključuju induraciju i rigidnost papile prilikom sondiranja, ulceracije i submukozni mass-efekat koji sugerise postojanje tumorskog širenja u zidu duodenuma. Prisustvo ovih znakova uvek mora da pobudi sumnju na karcinom [58].

Nije uvek moguće razdvojiti adenom od karcinoma samo duodenoskopijom. Zato je histološka evaluacija biopsijom obavezna za postavljanje definitivne dijagnoze. Pošto karcinom obično nastaje iz ampularne porcije holecistusa/pankreatikusa ili zajedničkog kanala, uzorci dobijeni forceps biopsijom treba da budu i iz predela otvora holecistusa i pankreatikusa. Dijagnostička tačnost biopsije kod ampularnih neoplazmi po prikazima varira od 55% do 65%.

Uchiyama i sar. koriste uveličavajuću endoskopiju sa imidžingom uskog polja, što može da obezbedi endoskopske slike mikrosudova i površinske strukture tumora, kod pacijenata sa suspektom ampularnom neoplazmom. Endoskopski nalazi su klasifikovali izmenjene mikrosudove po gradusima. Abnormalni sudovi su uvek nađeni samo kod pacijenata sa adenokarcinomom. Za uspostavljanje dijagnostičkih kriterijuma ove nove tehnike su neophodna dalja ispitivanja.

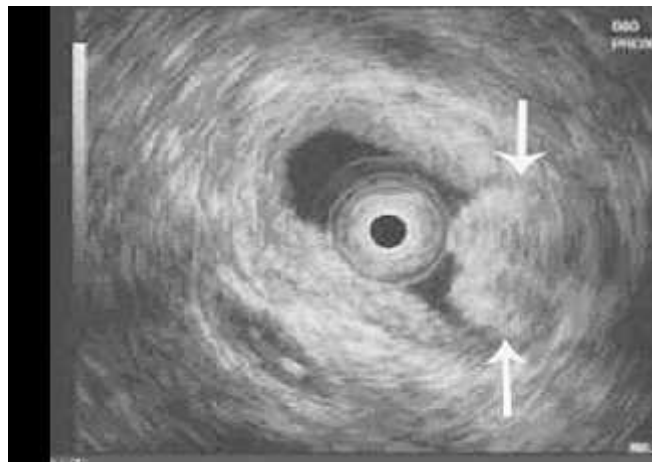


Slika 11. Endoskopski nalaz karcinoma papile Vateri

1.12 Endoskopski ultrazvuk (EUZ)

EUZ se danas rutinski i bezbedno izvodi i ima nisku učestalost komplikacija vezanih za proceduru. To je pouzdano dijagnostičko sredstvo pre svega zbog mogućnosti da se ultrazvučni transduser smesti u neposrednu blizinu ampule. On pruža detaljne informacije o makroskopskom izgledu, lokalizaciji, kao i stadijumu tumora [48]. Pomoću EUZ-a se može pouzdano ustanoviti veličina tumora, dubina invazije, postojanje metastaza u limfnim nodusima, na osnovu čega se određuje preoperativni status T i N komponenti i TNM klasifikacija.

Aspiraciona biopsija tankom iglom, pod kontrolom EUZ-a, može pomoći u postavljanju dijagnoze [41]. Dragocenu prednost ove metode u odnosu na biopsiju endoskopskim putem predstavlja mogućnost preciznog dobijanja subepitelnog tkiva u cilju dokazivanja maligniteta. Dakle, u postavljanju dijagnoze, proceni lokalne invazije i postojanja metastaza u limfnim nodusima, EUZ je najpouzdaniji imidžing metod [48].



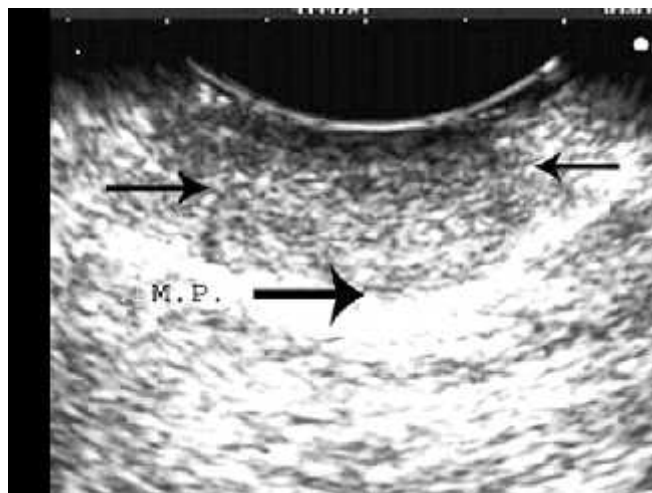
Slika 12. Visoko frekventni ultrazvučni prikaz malignoma papile Vateri

Arifon i saradnici su prikazali komparativnu studiju o EUZ nasuprot CT u stejdžingu ampularnih kancera. Kod pacijenata sa ampularnim karcinomom koji su podvrgnuti EUZ, CT i hirurškoj resekciji, EUZ je bio senzitivniji i specifičniji od CT-a u tumorskom i nodalnom stejdžingu [52].

Dijagnostička tačnost EUZ u stejdžingu tumora se prikazuje 0%-100% u T1, 45-100% u T2 i 75-100% u T3-T4. Ukupna tačnost EUZ u stejdžingu varira od 62% do 90%. Tačnost EUZ u dijagnozi metastaza regionalnih limfnih nodusa je 55 do 85% [71].

U serijama sa po 20 pacijenata sa malignitetom ampule, EUZ je bio najpouzdaniji test u otkrivanju i postavljanju dijagnoze, sa senzitivnošću blizu 100% [48,49]. Nasuprot tome, senzitivnost ultrazvuka i CT je iznosila samo 15%, odnosno 20% [52].

U detekciji maligne adenopatije senzitivnost, specifičnost i preciznost EUS iznose: 61%, 100% i 84%, u poređenju sa CT-om: 33%, 92% i 68% [52]. Dijagnostička tačnost, što se tiče proširenosti tumora (pTstadijum) iznosi 82%, a za detekciju metastatskih limfnih nodusa (Nstadijum) 71%.



Slika 13. Endo UZ prikaz T2 stadijuma karcinoma papile Vateri

EUZ, koji može jasno da odvoji slojevitom anatomiju duodenalnog zida, može da identifikuje dubinu tumorske invazije sa tačnosću 75% do 85%. Ukoliko se T2 tumor (invazija duodenalnog zida) ili zahvaćenost okolnih struktura, jasno pokaže EUZ –om, i pored negativne biopsije, savetuje se radikalna hirurška procedura.

Na žalost, područja fokalne inflamacije takođe mogu imati sličan hipoehogeni izgled, zbog čega specifičnost endoskopskog ultrazvuka opada. Prisustvo endo-bilijarnog stenta takođe može otežati određivanje stadijuma bolesti pomoću EUZ-a [54].

Znaci neresektibilnosti, kao što su vaskularna invazija i maligna adenopatija, takođe se mogu detektovati uz pomoć EUZ-a ili CT-a. Na osnovu navedenih studija, zaključeno je da je EUZ senzitivniji od CT-a i u detekciji vaskularne invazije peripapilarnog tumora, i da bi trebalo da bude uključen u protokole stejdžinga, posebno kada su nalazi na CT-u dvosmisleni [53].

Stejdžing ampularnih maligniteta putem EUZ-a takođe je upoređivan i sa NMR i angiografijom. Serija sa 50 pacijenata je pokazala da je EUS superiorniji od NMR u proceni T stadijuma, ali ne i N stadijuma ampularnih lezija [54].

1.13 Intraduktalni ultrazvuk

Transpapilarni intraduktalni UZ je dragocen jer može biti sproveden u jednom aktu sa holangiopankreatografijom, biopsijom i plasiranjem bilijarnog stenta.

Perkutani transhepatični intraduktalni UZ ima nekoliko mana, pre svega produženo vreme hospitalizacije zbog maturacije fistule, rizik za diseminaciju tumora u trbušnu duplju ili sinusni vod, i nemogućnost pankreatografije.

Intraduktalni UZ ima visoku rezoluciju zahvaljujući upotrebi visoke frekvencije UZ (20-30 MHz) u poređenju sa onima koja se koriste u EUZ (5-10MHz).

Itoh i sar su prikazali dijagnostičku tačnost intraduktalnog UZ i EUZ u prospektivnoj studiji koja je uključivala 32 pacijenta sa ampularnim karcinomom koji su podvrgnuti hirurškoj resekciji. Intraduktalni UZ je rađen perkutano i transpapilarno. Tačnost stejdžinga pomoću intraduktalnog UZ na osnovu TNM klasifikacije je iznosila 88%. Iako su zaključili da je intraduktalni UZ superiorniji od EUZ u opisivanju Odijevog sfinktera i detaljnijeg stejdžinga, tačnost EUZ u stejdžingu tumora na osnovu TNM klasifikacije je bila viša (90%) nego kod intraduktalnog UZ.

1.14 Kompjuterizovana tomografija



Slika 14 . Kompjuterska tomografija - nalaz karcinoma papile Vateri

Kompjuterizovana tomografija (CT) može da bude i inicijalna imidžing metoda jer pruža precizne informacije u pogledu stepena proširenosti maligniteta papile. Danas je u širokoj upotrebi i Multislajсни CT (MDCT) koji kreira visoko kvalitetne zakrivljene multiplanarne reformacije u cilju procene ampularnih neoplazmi. Prednost CT-a je u detekciji udaljenih metastaza i udaljenih malignih limfadenopatija. U koliko nema znakova udaljenih metastaza na CT-u, endoskopskim ultrazvukom (EUS) se može detaljno pregledati ampula, što omogućava postavljanje dijagnoze i određivanje stadijuma bolesti ultrazvučnim putem [43,44].

1.15 Nuklearna magnetna rezonanca (NMR)

Nuklearna magnetna rezonanca omogućava detaljan prikaz ampule i periampularnog tkiva [45]. Kod 95% tumora, NMR pomoću visoke prostorne rezolucije prikazuje lokalizaciju i širenje periampularnih tumora. Senzitivnost, specifičnost, preciznost i

pozitivna prediktivna vrednost visoko rezolativne NMR za procenu tumorske invazije u okolno tkivo iznosi 88%, 100%, 96%, i 100% [46]. Ostaje nejasno da li NMR može pružiti dodatne informacije vezane za stadijum tumora.



Slika 15. NMR nalaz - karcinom papile Vateri

Pozitronska emisiona tomografija (PET) može detektovati primarni ampularni malignitet, ali, njegova senzitivnost nije veća nego kod CT-a ili EUS-a. Svakako, ova imidžing tehnika se smatra izuzetno senzitivnom metodom za detekciju okultnih udaljenih metastaza [44].

1.16 Hirurško lečenje karcinoma papile Vateri

Svi ampularni tumori se moraju recesirati. Najčešći benigni tumori ampule Vateri su vilozni i tubuvilozni adenomi. Iako su klasifikovani kao benigni, oni su suštinski premaligne neoplazme. Posledice njihove maligne transformacije sa sigurnošću se mogu sprečiti samo kompletnim uklanjanjem. Ovi adenomi su prilično zbunjujući i razlikovanje adenoma od karcinoma je dosta kompleksan problem. Za adenome se zna da

sadrže skrivene fokuse karcinoma, sa prikazanom incidencom koegzistirajućih karcinoma od 35% do 60%. Lažno negativne endoskopske biopsije su opisane kod 25% do 60% pacijenata sa karcinomom. Kompletna ekscizija je jedini siguran način utvrđivanja da li ampularni adenom sadrži nedetektovane fokuse karcinoma. Konačno, među različitim tipovima periampularnih karcinoma, ukupno 5-godišnje preživljavanje je najveće za ampularne i duodenalne kancere. Bettschart i sar. su 2004. godine prikazali da je preživljavanje nakon resekcije karcinoma papile mnogo bolje nego nakon resekcije drugih periampularnih kancera. Stopa resektabilnosti ampularnih karcinoma je viša nego kod drugih periampularnih tumora i iznosi do 92%. Prihvatanje agresivnog pristupa lečenju ampularnih tumora je danas jedino opravdano!

Iako postoji opšte slaganje da je duodenopankreatektomija metoda izbora za karcinome papile, optimalno lečenje za benigne neoplazme sa ili bez displazije, i imaligne lezije sa mikroinvazijom, ostaje kontraverzno. Neki autori se zalažu za to da DP treba uraditi čak i kod benignih lezija, navodeći visoku incidencu maligniteta u ampularnim tumorima i povećanu tendenciju recidiva ovih lezija nakon lokalne ekscizije. Recidivi viloznih tumora nakon lokalne resekcije se javljaju u incidenci od 32% za 5 godina i 43% za 10 godina, a što je još važnije, mogu se ponovo razviti kao invazivni karcinom. U prilog tome ide činjenica da LR podrazumeva potrebu za endoskopskim postoperativnim praćenjem u slučajevima sporadičnih adenoma. Druga grupa ipak smatra da je LR prihvatljiva i adekvatna forma lečenja sa značajno smanjenim morbiditetom i mortalitetom u poredjenju sa DP. Posner i sar su 2000.g pokazali da su posle LR benignih ampularnih tumora, čak i onih sa različitim stepenom displazije, stope recidiva niske. Beger i sar. su 1999.godine primetili da LR lezija samo sa submukuznom invazijom ne kompromituje višegodišnje preživljavanje. Transduodenalni pristup je povezan sa značajno kraćim vremenom trajanja operacije, ima znatno smanjenu incidencu morbiditeta vezanog za operaciju i posledično, značajno kraći postoperativni boravak u bolnici te nižu cenu lečenja [149]. Čak i nakon recidiva, većina benignih lezija neće dovesti do smrti pacijenta i mnogi se mogu lečiti endoskopski ili ponovnom ekscizijom.

Postavljene su određene indikacije po kojima je LR razumna opcija koja uključuje veće od 2cm vilozne ili tubulovilozne adenome papile, adenome papile sa displazijom visokog

stepena i adenome sa karcinomom in situ [64]. **Beger** i saradnici su 1999. godine predložili LR za pT1N0M0/G1-G2 kancere mukoze sa dodatkom limfadenektomije prednje i zadnje nodalne grupe glave pankreasa i supraduodenalnih limfnih nodusa [133]. Kod pacijenata koji nisu pogodni za duodenopankreatektomiju smatra se da LR daje šansu za dobru paliaciju i izlječenje.

1.16.1 Lokalna resekcija (LR)

Prošlo je više od 100 godina od prve uspešne lokalne resekcije ampularnog karcinoma, koju je uradio William Halsted (1852-1922), iz John Hopkins bolnice, 1899 godine. On je uklonio karcinom papile uz eksciziju dela duodenuma i dela pankreasa oko papile, pri čemu je implantirao pankreasni kanal i završni deo hloedohusa u reparirani deo duodenuma. Zabeleženo je da se stenoza hloedohusa javila 3 meseca kasnije, dok je bolesnik umro nakon 6 meseci. Na autopsiji je otkriven recidiv tumora u predelu glave pankreasa i duodenuma. U ranim godinama XX veka, većina ampularnih karcinoma je lečena transduodenalnim pristupom, sličnom ovom objavljenom od strane Halsteda. Prvu “ en block” resekciju glave pankreasa i duodenuma kod ampularnog karcinoma je uradio Codivilla 1908.godine.



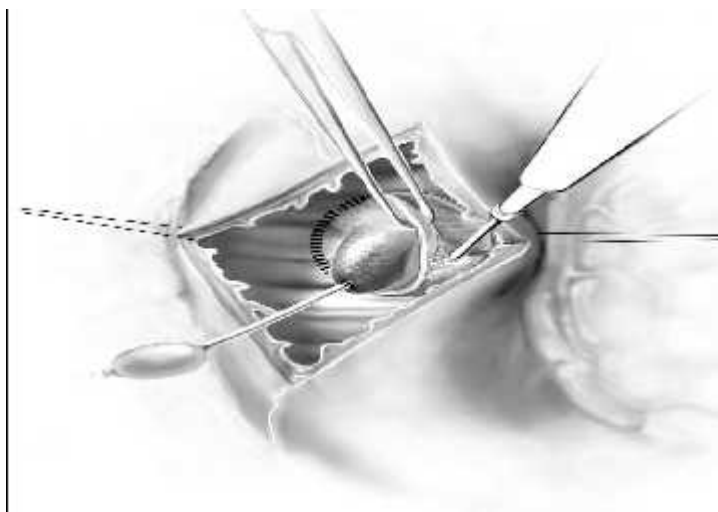
Slika 16. Alessandro Codivilla (1861-1912)

Lokalna resekcija danas predstavlja manje invazivnu metodu lečenja benignih tumora i malih površnih malignih tumora [56]. Ona se smatra organ prezervirajućom operacijom koja obezbeđuje bolji kvalitet života. Zbog bezbednosti *Whipple*-ove resekcije i tehničkih prednosti endoskopske ekscizije, transduodenalna lokalna resekcija je rezervisana za pacijente sa malignitetima niskog stepena i benignim tumorima promera do 3 cm, jer se mogu bezbedno resecirati do u zdravo bez kompromitovanja zatvaranja defekta zida duodenuma[64]. Prednost ovog postupka je i u većoj efikasnosti u odnosu na cenu [67].

Alternativno, danas je moguće izvesti resekciju ampularnog maligniteta laparoskopskim putem, kroz duodenotomiju [69]. Međutim, još uvek nema dovoljno iskustva sa ovim postupkom.

1.16.1.1 Hirurška tehnika LR

Trbuh se otvara medijalnom laparotomijom, za slučaj neophodnosti konverzije u *Whipple*-ovu proceduru. Učini se izdašni Kocher-ov manevar kako bi se kompletno mobilisala druga porcija duodenuma. Tri do četiri podržna šava se plasiraju duž antimezenterijalne ivice na prednjem zidu duodenuma kako bi se olakšalo odizanje duodenuma ka prednjem trbušnom zidu i sama duodenotomija. Longitudinalna duodenotomija u dužini od 6 do 8cm se načini u obliku razvučenog slova "S" duž antimezenterijalne ivice nasuprot pankreasu. Incizija se drži otvorenom pomoću podržnih šavova. Cirkumferetni šavovi se plasiraju na oko 1cm od ivice tumorske lezije. Koriste se monofilametni resorptivni konci 5-0.

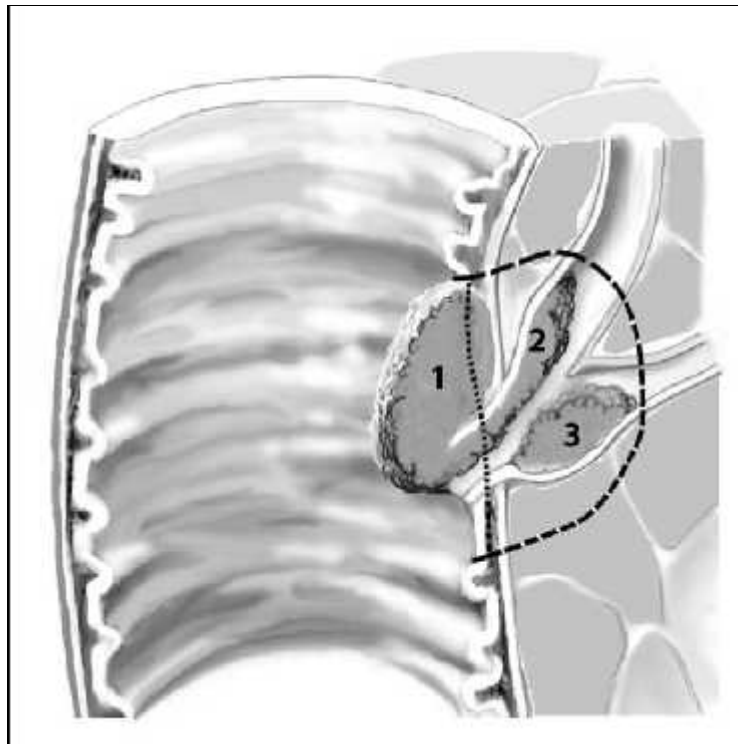


Slika 17. Ekscizija tumorske lezije papile elektrokauterom

Ekscizija lezije se vrši elektrokauterom, kako bi se minimiziralo krvarenje duž resekcione margine koja je unutar kruga formiranog cirkumferentnim šavovima.

Duboki šav se plasira kroz tumorsku masu kako bi se tumor i sama papilla povukli naviše. Disekcija se sprovodi oko predela tumora korak po korak. Neophodno je da se sprovede ekscizija cele tumorske infiltracije, često uključujući i bilio-pankreatični spoj.

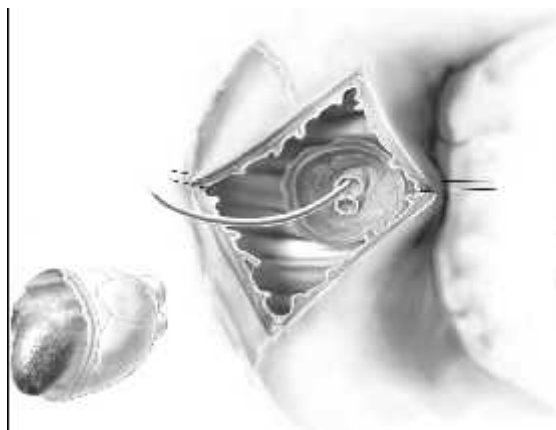
Duktalna resekcija se sa sigurnošću može izvesti do 1 cm u zdravo [150]. Ovo je neophodno zbog česte maligne infiltracije žučnog i pankreasnog duktusa.



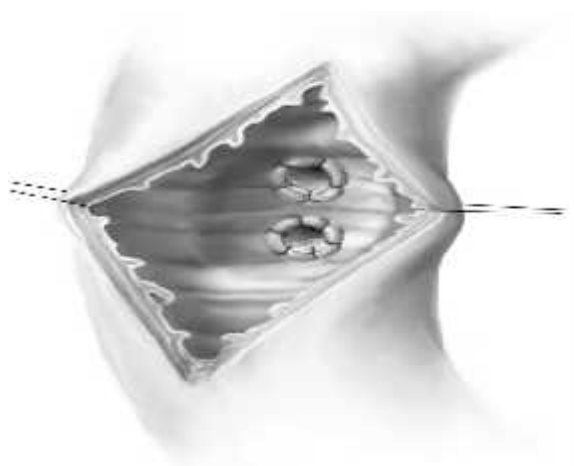
Slika 18. Šema tumorske infiltracije žučnog i pankreasnog završnog kanala

Nakon identifikacije oba duktusa, kroz zid duktusa se plasiraju šavovi nakon što je učinjena kompletna ekscizija. Potom se preparat pažljivo obeleži za patologa kako bi se olakšala “ex tempore” biopsija. Ukoliko su margine negativne, nastavlja se sa rekonstrukcijom, koja počinje ušivanjem pankreatikusa i žučnog voda, kreiranjem zajedničkog septuma. Dalja rekonstrukcija podrazumeva implantaciju ovog novog kanala nazad u zid duodenuma korišćenjem monofilamentnih 5-0 resorptivnih šavova, kako bi se

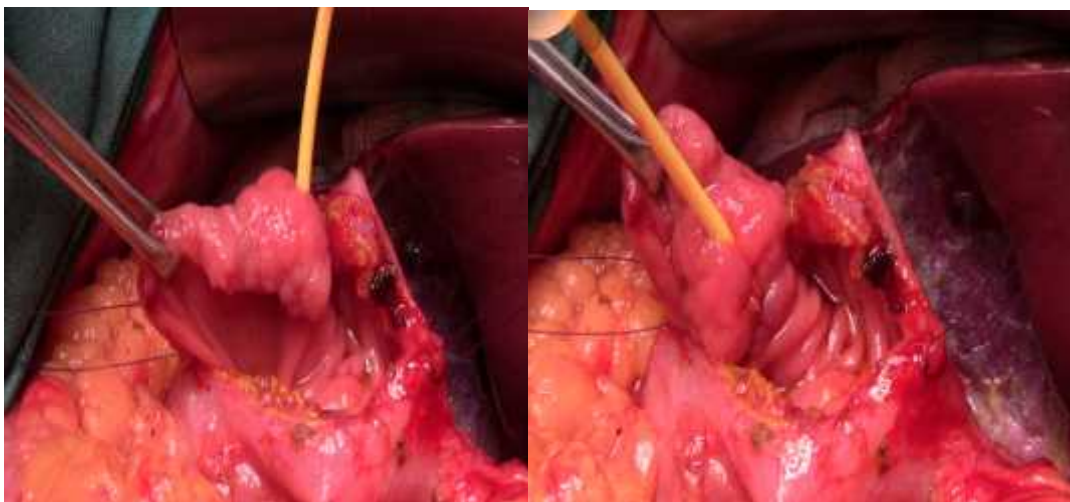
zid duodenuma približio spojenim izvodima pankreatikusa i holedohusa. Suficijentnost duktusa se proveriti pre zatvaranja duodenotomije ubacivanjem tečnosti pod pritiskom kroz holedohus. Incizija na duodenumu se zatvara uvek u dva sloja. U holedohus se plasira “T” dren. Abdominalni drenovi se rutinski plasiraju u blizini duodenotomije.



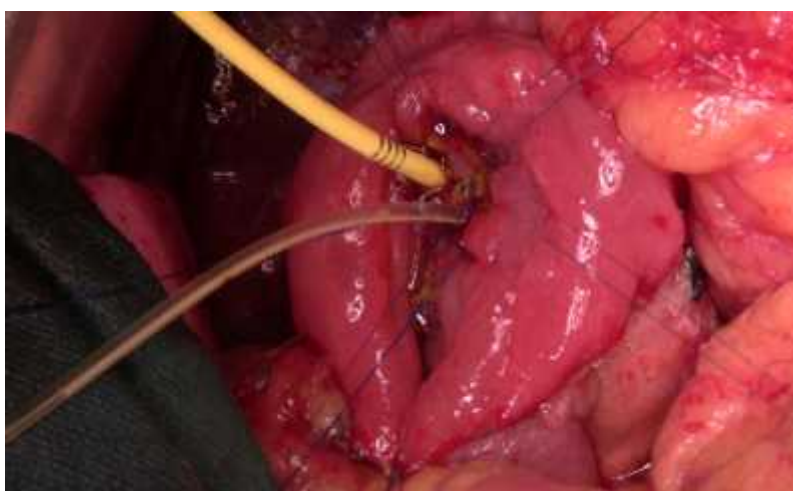
Slika 19. Široka ekscizija tumora uz identifikaciju otvora žučnog i pankreasnog kanala



Slika 20. Implantacija novog bilio pankreasnog spoja (“neopapila”) u zadnji zid duodenuma



Slika 21. Ekscizija karcinoma papile, I Hirurška klinika



Slika 22. Završna reinsercija žučnog i pankreasnog voda intraoperativni nalaz, I Hirurška klinika

1.16.2 Cefalična duodenopankreatektomija (DP)

Walter Kausch, poznati hirurg iz Berlina, uradio je prvu uspešnu parcijalnu duodenopankreatektomiju u dva akta **1912. godine**. U prvom aktu kreirao je holecistojejuno anastomozu, a zatim je na drugoj operaciji učinio zadnju latero-lateralnu gastroentero anastomozu uz resekciju glave pankreasa sa tumorom, kao i resekciju prve i druge porcije duodenuma. Anastomozirao je treću porciju duodenuma sa ostatkom pankreasa.

Nije bilo recidiva, primarni tumor je bio karcinom papile. Bolesnik je živio 9 meseci i nakon toga umro zbog akutnog holecistitisa. Godine **1914.** **Hirshel** je objavio prvu uspešnu duodenopankreatektomiju u jednom aktu. **Allen Oldfather Whipple** je objavio tri slučaja sa karcinomom papile kod kojih je uradjena duodenopankreatektomija u dva akta **1935** godine. On je u prvom aktu radio gastro-jejuno anastomozu, holecisto-gastro anastomozu i ligiranje holedohusa, dok bi u drugom aktu ekcidirao duodenum i glavu pankreasa, prešio oralni i aboralni kraj duodenuma i ostatak pankreasa. Whipple je u svojoj karijeri uradio 37 duodenopankreatektomija najpre u dva, a zatim i u jednom aktu. Operacija u jednom aktu je podrazumevala rekonstrukciju T-T holedoho-jejuno anastomozu, T-L pankreatiko-jejuno anastomozu i T-L gastro-jejuno anastomozu, sve sa vijugom proksimalnog jejunuma koja je provučena retrokolično. Od tada je duodenopankreatektomija postala standardna procedura za karcinome papile.



Slika 23. Allen Oldfather Whipple (1881-1963)

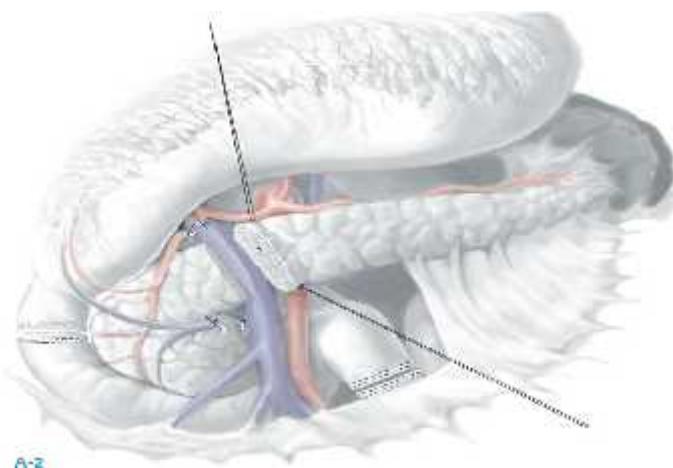
Godine **1944.** **Watson** je uradio prvu pilorus prezervirajuću duodenopankreatektomiju (PPPD) zbog karcinoma papile Vateri. Međutim, ovaj izveštaj je ostao usamljen do **1978.** godine kada su **Traverso i Longmire** objavili svoje iskustvo sa PPPD kod dva bolesnika. Za razliku od Watsona predlog Traversa i Longmire-a je brzo dobio široku podršku. Od tada su standardna Whipple-ova operacija i pilorus prezervirajuća duodenopankreatektomija (PPPD) najčešće u upotrebi. Osnovni problem koji se postavlja je pitanje radikalnosti kod PPPD. Ono na šta treba obratiti pažnju je prisustvo direktne infiltracije prve porcije duodenuma kod velikih tumora papile, i metastaza u

perigastričnim limfnim nodusima. Ukoliko postoji infiltracija prve porcije duodenuma mora se resecirati želudac, dok ukoliko ona ne postoji, treba pokušati disekciju perigastričnih limfnih nodusa da bi se povećala radikalnost operacije. Ali, takođe treba imati na umu, da hirurška intervencija u području ovih nodusa može narušiti vaskularizaciju pilorusa i prve porcije duodenuma što je od velikog značaja za bezbednost anastomoze docnije.

Prema nekim ispitivanjima učestalost metastaza u perigastričnim limfnim nodusima bez infiltracije početnog duodenuma iznosi oko 7, 5% kod karcinoma glave pankreasa, dok je kod drugih periampularnih karcinoma 0%. Imajući ovo u vidu smatra se da PPPD ima ravnopravnu stopu radikalnosti. Da bi se utvrdila indikacija za PPPD preporučuje se intraoperativna biopsija perigastričnih limfnih nodusa.

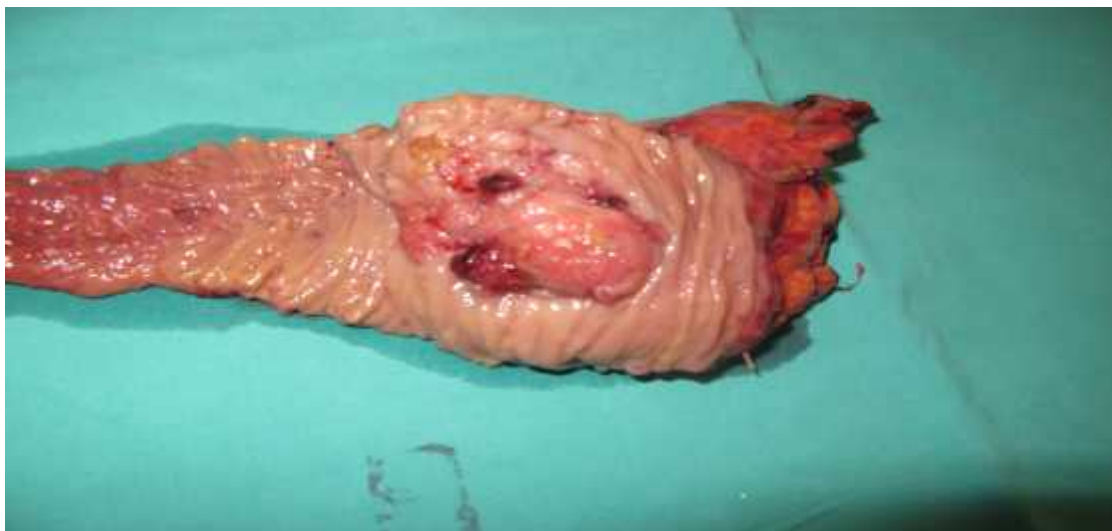
1.16.2.1 Operativna tehnika DP

Trbuh se otvara medijalnom ili obostranom subkostalnom incizijom. Eksploracijom proveriti eventualno prisustvo sekundarnih depozita u jetri i po serozama. Učini se Koherov manevar, eksploracija glave pankreasa u cilju procene infiltracije karcinoma papile u pankreasno tkivo, i isključi infiltracija retroperitoneuma u predelu v. mesenterice sup.



Slika 24. Presecanje pankreasa iznad portne vene i presecanje duodenuma

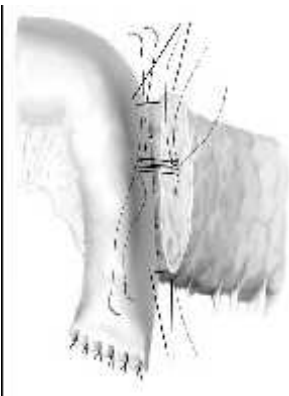
Mesto presecanja pankreasa je obično u visini vrata ispred vene porte odnosno v. mezenterike superior, pri čemu je obavezna “ex tempore” biopsija resekcione linije na pankreasu u stadijumu tumora T3 i T4 kada postoji infiltracija parenhima pankreasa.



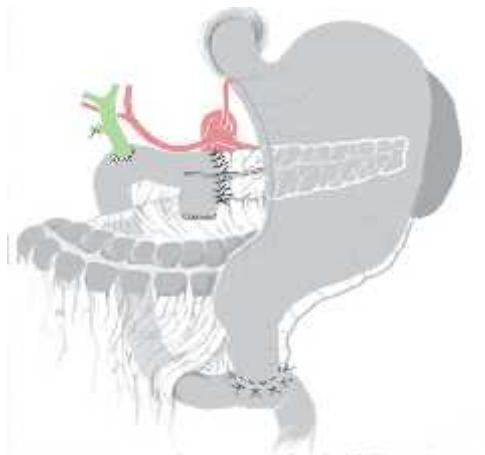
Slika 25. Preparat resecirane glave pankreasa i duodenuma sa karcinomom papile Vateri, I Hirurška klinika

S obzirom da su morbiditet i mortalitet direktno povezani sa popuštanjem pankreasne anastomoze, neophodno je veliku pažnju posvetiti postupanju sa preostalim pankreasom. Postoje dva opšta pravila prilikom rekonstrukcije: 1) veoma je bitno dovoljno mobilisati preostali pankreas od okolnog retroperitoneuma kako bi se izbegla tenzija na samoj anastomozi (dobra ekspozicija i vizualizacija); 2) mora se pažljivo proceniti adekvatnost vaskularizacije na presečenoj površini pankreasa.

Najčešće korišćena metoda rekonstrukcije je PJA - terminolateralna (jednoslojna ili dvoslojna) „duct to mucosa“ anastomoza, sa ili bez unutrašnjeg ili spoljašnjeg stenta.



Slika 26. Kreiranje pankreatiko-jejuno anastomoze



Slika 27. Definitivna rekonstrukcija nakon DP

Mnogi autori opravdavaju upotrebu DP činjenicama kao što su mali procenat benignih lezija papile, odsustvom postoperativnog mortaliteta, i boljom dugoročnom prognozom [70,71]. Takođe, s obzirom na nepouzdanost površnih endoskopskih biopsija, hirurška ekscizija se preporučuje u slučaju sumnje na neotkriveni malignitet.

Resekcija po *Kausch-Whipple* –u ili Pankreatikoduodenektomija uz očuvanje pilorusa (PPPD) omogućava 5-godišnju mogućnost preživljavanja od 50-65% [71]. Stopa postoperativnog mortaliteta u specijalizovanim centrima iznosi ispod 5 %. Najčešća postoperativna komplikacija je pankreasna fistula, koja se javlja kod 20 do 30% pacijenata. Kod oko 10% pacijenata sa T1 tumorom, i 25–65% sa pT2 i pT3 tumorom, primećena je zahvaćenost limfnih nodusa. Limfni nodusi ispred i iza glave pankreasa predstavljaju primarno mesto diseminacije kancerskih ćelija. Kod više od trećine pacijenata, limfni čvorovi u interaortokavalnom prostoru, oko gornje mezenterične arterije, i u pankreatičnom segmentu hepatoduodenalnog ligamenta budu zahvaćeni.

Novija multicentrična randomizovana studija je istraživala postojanje potencijalne razlike u kvalitetu života nakon standardne *Whipple* operacije nasuprot ekstenzivnoj *Whipple* operaciji sa limfadenektomijom i očuvanjem pilorusa. Zaključeno je da nema razlike u dugoročnom kvalitetu života između standardne i ekstenzivne resekcije [70].

1.16.3 Dugoročni rezultati hirurške resekcije

Opšti uspeh *Whipple*-ove resekcije za malignitete papile iznosi 90% [70]. Sa druge strane, svega 10-20 % bolesnika sa karcinomom pankreasa su kandidati za resekciju, i dugoročno preživljavanje.

Prosečna dužina preživljavanja je više od 4 godine u dugim serijama pacijenata sa uspešnom resekcijom [70].

Pacijenti sa neresektabilnim ampularnim malignitetom imaju medijanu preživljavanja od 8 meseci [70]. Ukupno 5-godišnje preživljavanje po *Kaplan-Meier-u*, procenjeno je na 67,7%. Prosečno 5-godišnje postoperativno preživljavanje za nodus-negativne i nodus-pozitivne pacijente iznosi 76,5% i 53,4%. Pacijenti sa dokazanom perineuralnom invazijom tumora imaju 5-godišnje preživljavanje od 29,2% u poređenju sa 78,8% za one bez perineuralne invazije.

1.17 Postoperativno lečenje

Nakon operacije, pacijenti moraju da budu pod monitoringom u jedinici intenzivne nege. Nazogastrična sonda se obično odstranjuje unutar 24 do 36 sati od ekstubacije. Intravenski antiemetici se daju profilaktički. Abdominalni drenovi se vade obično unutar prva 3 do 4 postoperativna dana. Ukoliko je produkcija na drenove velika (> 1000 mL/dnevno), drenovi ostaju i dalje. Ukoliko je sadržaj u drenovima braonkast i zamućen i ukazuje na curenje pankreasnog soka, sadržaj drena se mora ispitati na amilaze. Ovaj nalaz se poredi sa amilazama u serumu pacijenta. Ukoliko su vrednosti amilaza u sadržaju drena pet puta veće od serumskih ili je vrednost preko 5000U/mL, drenovi ostaju i pacijent se leči kao pankreasna fistula.

Postoperativna nutricionarna potpora je popularna tema za istraživanje. Mnogi pacijenti sa malignom bolešću imaju značajan gubitak u težini. Postoje dva kritična momenta koja se odnose na postoperativno obezbeđivanje nutrijenata: vreme i način primene. Lewis i saradnici su 2001.godine izmenili dugogodišnju praksu obustave unosa per os nakon gastrointestinalne hirurgije i sprovedi su sistematični pregled teme i meta-analizu kontrolisanih studija [80]. Pokazali su da rano uzimanje hrane, per os ili preko sonde

direktno u tanko crevo, unutar 48 sata od operacije, značajno smanjuje rizik za bilo koju vrstu infekcije i prosečno vreme boravka u bolnici. Rizik je takođe smanjen i za dehiscenciju anastomoze, infekciju rane, pneumoniju, intraabdominalni absces i mortalitet.

Kada se radi o idealnom načinu primene, istraživači Memorial Sloan-Kettering Cancer centra predstavljaju prospektivnu, randomiziranu studiju ranog enteralnog hranjenja (EEN) imunološki pojačanom formulom kod pacijenata sa malignitetima gornjeg gastrointestinalnog trakta. Oni su pronašli da EEN putem jejunostomije nema bolji efekat od postoperativne podrške kristaloidima kod dobro uhranjenih pacijenata. Novije publikacije prikazuju slične nalaze. Braga i sar. su 2001. godine primetili da EEN ne poboljšava ishod u poređenju sa TPN u opštoj populaciji. Ipak su pronašli da u podgrupi pothranjenih pacijenata EEN je povezana sa značajno kraćim hospitalnim lečenjem, verovatno sekundarno zbog niže stope ukupnih komplikacija, posebno stope infekcija. EEN je idealan metod za nutritivnu podršku, ali u selektovanim slučajevima. EEN nije bez rizika. Pokazana je značajno viša incidenca odloženog gastričnog pražnjenja u grupi sa enteralnom nutricijom u poređenju sa grupom bez enteralne nutricije. Korišćenje sonde za feeding-jejunostomiju je samo po sebi podložno neželjenim efektima, kao što je dislokacija sonde, opstrukcija i curenje. Posmatrajući odnos rizik-benefit nameće se stav da EEN treba selektivno usmeriti na grupu pothranjenih pacijenata kod kojih je došlo do nevoljnog gubitka više od 10% telesne težine (u odnosu na njihovu prosečnu telesnu težinu) u prethodnih 6 meseci. TPN se uvodi kada se nutricionisti ciljevi ne mogu dostići enteralnom ishranom zbog gastrointestinalne disfunkcije.

Uvođenje ranog unosa per os je pokazalo pozitivne efekte u grupi randomiziranih koji su uzimali bistro tečnosti nakon operacije, što je praćeno lakom dijetom u koliko je pacijent mogao da toleriše 500ml tečnosti. Steed i sar. 2002.godine su pokazali da je dužina boravka u bolnici značajno redukovana, dok su stope ileusa, povraćanja i morbiditeta ostale identične kao u kontrolnoj grupi. Bistre tečnosti "ad libitum" mogu pomoći pacijentu nakon ekstubacije prvog postoperativnog dana. Stoga, količina i tip oralnog unosa se progresivno koriguje na osnovu tolerancije pacijenta. Većina pacijenata toleriše čvrstu hranu trećeg ili četvrtog postoperativnog dana. Oralni unos se obustavlja ili se

vraća na tečnu hranu samo u koliko pacijent povraća i nazogastrična sonda se ponovo stavlja ukoliko pacijent povrati više puta.

Nivo glukoze u krvi treba pažljivo pratiti na 4-6 sati u toku prvih 24 do 48 sati. Iako se mnogi pacijenti obično žale na određenu formu proliva, ovaj simptom se brzo reši nakon supstitucije visokim dozama pankreasnih enzima.

Epiduralna analgezija ili pacijent-kontrolisana analgezija se nastavlja u toku prva 72 sata. Sa oralnom analgezijom se počinje čim pacijent počne da toleriše oralni unos. Prvog postoperativnog dana se počinje aktivnom fizioterapijom pluća putem motivišuće spirometrije. Abdominalne poveske se povremeno stavljaju pacijentima kako bi se smanjio bol operativne rane tokom vežbi disanja. Pacijentima se pomaže da sede na krevetu prvog postoperativnog dana. Gradirana mobilizacija podrazumeva pokretanje udova, potom asistiranu mobilizaciju sve do nezavisnog kretanja.

1.17.1 Postoperativne komplikacije

Gotovo svaki noviji rad na temu pankreasne resekcije ističe značajan pad stope hiruškog mortaliteta nakon DP, posebno u velikim centrima. Ne isključujući specijalizovane centre, stope morbiditeta ostaju visoke, često u rasponu od 30% do 60%. Nalaz da pacijenti sa jednom ili više komplikacija nakon resekcije pankreasa imaju mortalitet od 18% nasuprot samo 5,2% za pacijente bez komplikacija i dalje ističe značaj inicijativa da se redukuju stope morbiditeta.

Incidenca postoperativnih komplikacija je funkcija pacijentovog komorbiditeta i fizioloških poremećaja, kao što su malnutricija i ikterus, te obima i kvaliteta hirurgije. Osim obima operacije, na ove druge faktore se može uticati boljom preoperativnom pripremom, boljom anesteziološkom negom i preciznim postoperativnim monitoringom. Hirurzi imaju ključnu odgovornost u prevenciji morbiditeta vezanog za hirušku proceduru. Iako mnoge od ovih komplikacija reaguju na konzervativni tretman i radiološke ili endoskopske interventne procedure, komplikacije koje zahtevaju reoperaciju nose rizik za mortalitet od 23% do 67%. Odnos između iskustva hirurga, u ovim tehnički zahtevnim procedurama, i postoperativni ishod, su poslužili kao argument

onima koji su se zalagali za centralizaciju operativnog lečenja. Opravdanje za to je da u specijalizovanim centrima ne samo što određeni broj hirurga razvija visoko tehničko umeće, već se tamo nalazi veća koncentracija visoko obučenog osoblja i resursa za otkrivanje i bolje lečenje postoperativnih komplikacija.

Specifični morbiditet vezan za operativnu proceduru čine pankreasna fistula, krvarenje, intraabdominalni apsces, bilijarna fistula i usporeno gastrično pražnjenje.

1.17.1.1 Pankreasna fistula

Prikazana incidenca pankreasne fistule iznosi od 5–25%. Ovako široka varijacija može biti objašnjena korišćenjem različitih definicija. Pankreasna fistula se definiše kao perzistirajuća sekrecija više od 30 ml dnevno, drenažne tečnosti sa visokim nivoom amilaza (više od 5000 U/mL) duže od 10 dana, ili kasnija ponovna pojava tečnosti bogate amilazama, praćene temperaturom, leukocitozom i sepsom.

Grupe autora iz Heidelberga i Johns Hopkins bolnice su koristile sličnu definiciju pankreasnih fistula: drenaža veća od 50ml tečnosti tokom 24h, sa koncentracijom amilaza trostruko većom od one iz seruma, više od 10 dana posle operacije [104,119]. Italijanska grupa je definisala fistulu pankreasa kao drenažu veću od 10 ml tečnosti u toku 24h, sa najmanje trostruko većom koncentracijom amilaza od serumske, od trećeg ili četvrtog postoperativnog dana [117]. Manje striktnu definiciju je upotrebljavala japanska grupa autora: drenaža tečnosti duže od 7 dana posle operacije u kojoj je koncentracija amilaza tri puta veća nego u serumu [116].

Faktori rizika za nastanak pankreasne fistule

Postoji više faktora rizika za nastanak pankreasne fistule: faktori koji se odnose na samo oboljenje (kvalitet pankreasa, promer pankreasnog kanala, patološka dijagnoza); faktori koji se odnose na bolesnika (godine starosti, komorbiditet, žutica, neoadjuvantna terapija) i intraoperativni faktori (hirurška tehnika, tip anastomoze, vrsta rekonstrukcije, intraoperativni gubitak krvi i trajanje operacije) [82].

Obično se drenovi nakon DP uklanjaju 3. ili 4. postoperativnog dana. Uočeno je da sadržaj drenova nekada ne može izdiferencirati pravu dehiscenciju pankreatiko-jejuno anastomoze od ektravazacije pankreasne sekrecije iz patrljka pankreasa, što je obično klinički nevažno[89]. Prikazi stopa pankreasne fistule su u najvećoj meri bazirani na klinički relevantnim slučajevima. Pankreasna fistula koja nastaje usled dehiscencije PJA ima potencijal da dovede do retroperitonealne infekcije, formiranja abscesa, krvarenja i nastanka sepse [120]. Ove sekvele povećavaju mortalitet iznad 28%.

U prevenciji pankreasnih fistula, istrajavanje u standardizovanoj i pažljivoj operativnoj tehnici je od većeg značaja nego tekstura pankreasa ili tip anastomoze (Alexakis, 2004). Očekuje se da perioperativna primena sandostatina ima pozitivan efekat. Postojeća curenja se leče konzervativno ako ne dovode do peritonitisa, sepse, krvarenja ili insuficijencije organa [120]. Konzervativno lečenje uključuje efektivnu kontrolu curenja kroz određenu formu eksterne drenaže, intravenske primene antibiotika, adekvatne nutricionere potpore i monitoringa. U 70 do 90% fistula sa niskom produkcijom ovakve mere budu dovoljne za sanaciju. Rana hirurška intervencija je indikovana ukoliko postoje ozbiljne komplikacije koje se ne mogu rešiti na drugi način, kao što su hemoragija ili fistula povezana sa progredirajućom sepsom. Načini rešavanja podrazumevaju dezanastomozu ili kompletiranje pankreatektomije ukoliko je ostatak procenjen nezdravim i nesigurnim za zatvaranje patrljka pankreasa. Izuzetno retko, može se pokušati sa dodavanjem šavova na PJA, posebno ukoliko je mesto curenja malo i ukoliko je okolno tkivo očuvano i izgleda zdravo.

1.17.1.2 Intraabdominalni absces

Incidenca intraabdominalnog apscesa nakon resekcije pankreasa je u intervalu od 1% do 12% [113]. Najčešće je posledica curenja jedne od anastomoza, pri čemu se obično radi o PJA ili ređe HJ anastomozi. Apsces se obično manifestuje kolekcijom desno subhepatično ili levo subdijafragmalno . Često korišten metod drenaže je radiološka perkutana drenaža. Sve dok je glavni uzrok pod kontrolom ovakve mere su obično adekvatne. Hirurška eksploracija i drenaža su neophodne ukoliko ove mere ne dovode do uspeha.

1.7.1.3 Krvarenje

Postoperativno krvarenje se definiše kao potreba za transfuzijom više od 2 jedinice krvi duže od 24 časa nakon operacije ili kao potreba za dodatnom hirurškom intervencijom usled krvarenja. Postoperativno krvarenje se dešava u oko 1% do 10% pacijenata nakon DP.

Rana (unutar 24 časa od operacije) intraperitonealna hemoragija obično nastaje usled neadekvatne hemostaze tokom operacije ili usled spadanja ligature i ovo se mora odmah rešavati reoperacijom. Incidenca krvarenja sa dudeno-jejuno anastomoze i stres ulkus se može redukovati korišćenjem inhibitora želudačne sekrecije. Pacijentima se postoperativno rutinski daju inhibitori protonske pumpe. Kada se sumnja na intraluminalno krvarenje, neophodno je urgentno endoskopsko ispitivanje kako bi se isključio intragastrični izvor krvarenja. Ukoliko se ne dokaže intragastrično krvarenje ili se primeti curenje izmenjene krvi iz dubine jejunalne vijuge sa anastomoze, treba uvek imati u vidu mogućnosti krvarenja sa pankreasnog patrljka. U ovakvim situacijama, rani povratak u operacionu salu i hirurška hemostaza je neophodna. Svako nepotrebno odlaganje dovodi do nakupljanja krvi u predelu pankreasnog patrljka i ugrožava integritet PJA u zavisnosti od povećanja pritiska. Vizuelizacija pankreasnog patrljka se postiže pravljenjem male enterotomije na anti mezenteričnoj strani jejunalne vijuge direktno nasuprot PJA. Sva mesta krvarenja se suturiraju. Enterotomija se zatvara u dva sloja. Odloženo krvarenje (1-3 nedelje nakon operacije) obično nastaje zbog mnogo složenijeg razloga. Uobičajeni uzroci su curenje anastomoze sa konsekventnim erozijama retroperiotonealnih krvnih sudova i pseudoaneurizma. Algoritam lečenja uključuje endoskopiju kako bi se isključio intraluminalni izvor, kontrastni CT kako bi se dokazalo curenje i selektivna angiografija sa embolizacijom kako bi se identifikovao krvni sud i zaustavilo krvarenje.

1.17.1.4 Odloženo gastrično pražnjenje (OGP)

OGP je česta hiruška komplikacija nakon DP. Prikazuje se kod 12% do 18% operisanih. Definiše se kao potreba da se zadrži nazogastrična sonda duže od 10 dana nakon operacije ili potreba za vraćanjem sonde posle desetog postoperativnog dana. Noviji dokazi su isključili prezervaciju pilorusa kao uzrok OGP. Intraabdominalne komplikacije i ekstenzivna radikalna hirurgija su se pokazale kao faktori rizika za razvoj OGP [113]. Tehnika duodeno-jejunostomije ima određeni uticaj. Iskustva sa antekoličnim pozicioniranjem ove anastomoze ukazuju na to da je manje verovatno da će se razviti OGP. Dokazi prvog nivoa su pokazali da se OGP takođe može redukovati za 37% putem intravenske primene eritromicina [90]. Preporuka je da se ovaj lek koristi samo terapijski a ne i profilaktički. U najvećem broju slučajeva OGP prestaje nakon određenog perioda nazogastrične dekompresije.

U sadržajnoj istoriji lečenja ampularnog karcinoma, resekcija pankreasa se razvila od procedure koja je vezivana za visok mortalitet i loš kvalitet života za preživеле, u strategiju koja je danas priznata kao standardna procedura zbog značajno poboljšane sigurnosti i efikasnosti. Savremena resekcija pankreasa je ona u kojoj se obim resekcije može prilagoditi individualnim potrebama pacijenta, na osnovu stadijuma bolesti. Veliki napredak je plod napornog rada i istraživanja tokom 100 godina u domenu poboljšanja hiruške tehnike, perioperativne nege i dijagnostike. Tretman pacijenata sa resekcijom pankreasa će i dalje biti multidiscipliniran, pri čemu hirurzi imaju centralnu i koordinirajuću ulogu.

Resekcija pankreasa je sada prihvaćena forma terapije za široki spektar benignih i malignih oboljenja regije papile Vateri. Danas je pankreasna resekcija poduhvat koji vredi i ima smisla i pomoću kojeg se najčešće stiže do olakšanja ili ozdravljenja, kao što je slučaj sa ampularnim kancerom.

1.18 Metode endoskopske resekcije

Hirurška resekcija je dugo vremena standardni tretman ampularnih karcinoma. Ipak, od uvođenja endoskopske papilektomije za ampularne adenome 1983. godine, od strane Suzukija i potpun prikaza Binmoellera, endoskopske ampulektomija danas daje novu dimenziju konceptu lokalne resekcije. To je privlačna alternativa za pacijente koji nisu pogodni za opstu anesteziju zbog komorbiditeta i pacijente koji odbijaju operaciju. Kada nije primećena invazija limfatika, vaskularna invazija, niti metastaze u limfnim čvorovima, kod pacijenata sa ampularnim karcinomom ograničenim na mukozu, endoskopska resekcija ovih tumora može biti opravdana. Pošto je mnogo manje invazivna od hirurške resekcije koja podrazumeva određeni morbiditet, endoskopska papilektomija će verovatno biti i u budućnosti prepoznata kao metoda izbora u strogo selektovanim slučajevima ampularnih karcinoma.

Poslednjih godina značajno su poboljšani bezbednost i prognoza endoskopske ekscizije. Uspešnost ove metode je procenjena na oko 80% [57,58].

U novije vreme, razvijaju se endoskopske tehnike koje imaju za cilj uklanjanje čitave ampule (papile i sfinktera). Adenomi koji su ograničeni na ampulu, i okolnih 1-2cm, tehnički se mogu bezbedno ukloniti.

Veće lezije, sa genetskom osnovom, kao i one koje prelaze granice ampule se resekiraju sa manjim uspehom.

Endoskopska resekcija lezija izolovanih na papili ocenjivana je na velikim serijama [58]. Komplikacije su uključivale akutni pankreatitis, holangitis, krvarenje i kasniji razvoj papilarne stenoze. Pankreatitis nakon ampulektomije javlja se kod 12% pacijenata, i obično protiče bez ozbiljnijih posledica, ako se primeni stent pankreasnog kanala. Akutni pankreatitis se javljao kod pacijenata koji nisu imali plasirane stentove u pankreasni kanal. Krvarenje, kao druga najčešća komplikacija endoskopske ampulektomije, se može javiti u toku resekcije ili kasnije. Učestalost krvarenja je procenjena na 10% [59]. Retko dolazi do perforacije. Kontrolna duodenoskopija bi morala da bude izvedena 3, 6 i 12 meseci nakon papilektomije, a zatim jedanput godišnje, radi pravovremenog otkrivanja recidiva. Kod više od trećine pacijenata ipak dolazi do recidiviranja tumora. Neophodno

je dugoročno praćenje da bi se utvrdila stvarna stopa recidiviranja, kao i efikasnost endoskopskih retretmana.

1.18.1 Endoskopska ablacija ampularnih tumora – fotodestrukcija

Endoskopska ablacija ampularnih adenoma ima osrednji dugoročni uspeh u prevenciji razvoja ozbiljnih adenokarcinoma upotrebom fotodestrukcije [60]. Generalno, uspešnost kod različitih ampularnih tumora iznosi oko 60%, sa stopom recidiviranja oko 25% [60].

Dugoročno praćenje je pokazalo da nema slučaja napredovanja ampularnog tumora i dovelo do zaključka da je endoskopski tretman bio zadovoljavajući za većinu pacijenata sa adenomom papile [60]. Učestalost tehničkih grešaka je bila oko 10% [59]. Endoskopska fotodestrukcija može biti korisna i kao palijativna metoda kada su u pitanju pacijenti sa malignom duodenalnom opstrukcijom porekla papile [61].

Argon plazma koagulacija je korisna metoda kao dodatak terapijskoj endoskopskoj resekciji i ablaciji i indikovana je kod malih recidiva adenoma [61].

1.18.2 Endoskopska palijacija kod duodenalne opstrukcije

Palijativno lečenje pacijenata sa uznapredovalim malignitetom papile može se sprovesti endoskopski (plasiranjem stenta u duodenum) ili operativno (kreiranjem hirurškog by pasa). Plasiranje stenta ima brojne prednosti [63]. Između ove dve metode nema razlike u pogledu tehničke izvodljivosti ili kliničke prognoze, preživljavanja pacijenta, mogućnosti otpuštanja na kućno lečenje, potrebe za parenteralnom ishranom ili pojave komplikacija. Ipak, kod pacijenata sa stentom period između intervencije do nastavka unosa hrane je znatno kraći (1 vs 3-4 dana kod pacijenata sa hirurškim by passom). Iako postoji trend skraćivanja dužine boravka u bolnici pacijenata podvrgnutih endoskopskoj ampulektomiji, značajne razlike nisu zabeležene. Takođe, smrtni ishod nastao u vezi sa samom procedurom nije zabeležen. U principu, ako je tehnički izvodljivo, pre bi se trebalo odlučiti za endoskopski plasman stenta nego za hiruršku gastrojejunostomiju kod pacijenata sa duodenalnom opstrukcijom kao posledicom maligniteta ampule u kasnom stadijumu.

1.18.3 Palijacija putem endoskopske retrogradne holangiopankreatografije

Palijacija neresektabilnih kancera ampule, i rešavanje tumorske bilijarne opstrukcije, može biti izvedena hirurškim kreiranjem by passa ili plasiranjem bilijarnog stenta endoskopskim putem [56]. Endoskopski plasman stenta, kao relativno neinvazivna metoda, omogućava terapiju bilijarne opstrukcije putem upotrebe plastičnih ili metalnih stentova [56]. Kao posledica dugotrajnog prisustva stenta, može nastati potreba za ponavljanjem endoskopske retrogradne holangiopankreatografije i korekcije stenta. Alternativu postavljanju stenta predstavlja hirurški by pass, kao palijativno rešenje bilijarne i duodenalne opstrukcije [56].

1.19 Uloga laparoskopije u lečenju karcinoma papile

Laparoskopija, kao i laparoskopski ultrazvuk, mogu se koristiti u određivanju stadijuma maligniteta papile [75]. Kao dodatak spiralnom CT-u (*dual phase*), laparoskopija sa ultrazvukom pruža informacije koje značajno pomažu u izboru pacijenata za hirurški ili nehirurški tretman [75]. U oko 10% pacijenata, laparoskopija će dodatno pokazati uznapredovale lezije koje isključuju hiruršku resekciju [76]. Pozitivna prognostička vrednost laparoskopske vizuelizacije za resektabilnost iznosi oko 85%. Laparoskopija ostaje korisna kod pacijenata sa preoperativno nejasnom resektabilnošću. Dodatak dijagnostičke laparoskopije dinamičkom CT-u kod odabrane populacije pacijenata, doveo je do otkrića dodatnih 15% pacijenata sa neresektabilnim tumorom [77].

1.20 Recidiv bolesti

Karcinom papile recidivira lokalno ili sistemski, sa udaljenim metastazama. Jetra je najčešće zahvaćen organ, zatim limfni čvorovi, peritoneum, pluća i kosti. Prema skorašnjim izveštajima, prosečno vreme pojave recidiva iznosi 13 (od 0.7–33) meseci [78]. Serijski nivoi CA19-9 mogu biti prediktori recidiva. Razvoj ascitesa i metastaza na plućima znaci su uznapredovale, diseminovane bolesti [78].

1.21 Hemioterapija

Ukupne 1, 3, i 5-godišnje stope preživljavanja za pacijente koji su podvrgnuti kurativnoj pankreatikoduodenektomiji a zatim i radijacionoj terapiji i /ili hemioterapiji iznose 79%, 43%, i 33%. Nema značajne razlike u prosečnom preživljavanju (34.6 vs. 24.5 meseci), kao ni u ukviru 5-godišnje stope preživljavanja (38% vs. 28%) između onih koji su primili i onih koji nisu primili adjuvantnu hemioterapiju. Adjuvantna hemoradioterapija nije uticala na preživljavanje kod visokorizičnih pacijenata, sa različitim T i N stadijumima, i nije imala uticaj na lokalni recidiv [79].

Terapijski pristup pacijentima sa ampularnim malignitetima zavisi od operativnog rizika i stadijuma bolesti. Lokalizovane lezije bi trebalo tretirati resekcijom po *Whipple-u*, kod kandidata sa niskim operativnim rizikom, benigne adenome endoskopskim putem, a kod određenih pacijenata, hirurška ampulektomija predstavlja hirurški pristup nižeg rizika.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Cilj ove studije je identifikacija faktora dugogodišnjeg preživljavanja nakon resekcije karcinoma papile, i na osnovu tih rezultata, predlog kriterijuma za izbor najadekvatnije operativne procedure. Da bi se to postiglo neophodno je:

1. Odrediti kliničko patološke karakteristike ampularnih karcinoma (distribuciju morfolologije i veličine tumora, raspodelu po stadijumima tumora i statusu limfnih čvorova, perineuralnu i mikrovaskularnu invaziju, stepen diferencijacije tumora).
2. Uporediti intra i postoperativne podatke za DP i LR (vreme trajanja operacije, količinu transfuzije, opšti morbiditet, specifične komplikacije, broj postoperativnih dana ležanja, intrahospitalni mortalitet).
3. Analizirati postizanje čistih resekcionih margina u zavisnosti od vrste resekcione procedure (lokalna resekcija i duodenopankreatektomija).
4. Ispitati povezanost postoperativnog morbiditeta (opšteg i specifičnog) i intrahospitalnog mortaliteta, sa vrstom sprovedene resekcione procedure.
5. Utvrditi učestalost i vreme javljanja lokalnog ili sistemskog recidiva u zavisnosti od vrste resekcione procedure.
6. Analizirati povezanost između vrste resekcionih procedura i dužine preživljavanja pacijenata.

3. ISPITANICI I METODE

Sprovedena studija obuhvatila je pacijente operisane u periodu od 01.01.1999. godine do 31.12.2008. godine na Klinici za digestivnu hirurgiju - Prva hirurška klinika, Kliničkog centra Srbije. Jedan manji broj bolesnika je prethodno operisan u drugim ustanovama, ali je kod njih urađena ili palijativna hirurška intervencija (bilio digestivno premošćavanje) ili eksploracija, sa ili bez intraoperativne biopsije. Ovi bolesnici su posle dodatnog ispitivanja u našoj ustanovi reoperisani, ukoliko nisu postojale kontraindikacije za hiruršku resekciju.

U studiju su uključeni pacijenti po sledećim kriterijumima :

- 1) da su svi tumori porekla papile Vateri
- 2) da su preoperativno dokazani maligni tumori
- 3) da se radi o tumorima bez udaljenih metastaza
- 4) da su analizirani bolesnici tretirani isključivo resekcionim procedurama (lokalna resekcija ili duodenopankreatektomija)

Iz studije su isključeni pacijenti :

- 1) kod kojih su potvrđeni tumori poreklom od epitela izvodnog kanala pankreasa, glavnog žučnog voda ili duodenuma, a koji sekundarno infiltrišu papilu Vateri
- 2) dokazani benigni tumori papile Vateri
- 3) maligni tumori papile sa udaljenim metastazama
- 4) pacijenti koji su definitivno tretirani palijativnim operacijama (drenažne procedure, bilio-digestivne derivacije)

Podaci za ovo istraživanje dobijeni su analizom rezultata laboratorijskih ispitivanja, preoperativnih kliničkih pregleda (endoskopskih, UZ, endo UZ, ERCP, CT, NMR), nalaza iz operativnih listi i nalaza histoloških ispitivanja (endoskopskih biopsija, intraoperativnih „ex tempore“ biopsija i definitivnih histoloških pregleda).

Analizirano je 109 pacijenata. Formirane su dve grupe pacijenata na osnovu vrste sprovede operativne procedure : 1.Lokalna resekcija, rađena u stadijumu Tis/ T1/T2; 2.Duodenopankreatektomija, sprovedena u stadijumima Tis/T1/T2 i T3/T4.

Po UICC klasifikaciji TNM stadijum II obuhvata i nodus negativne pT2 i pT3 tumore. U mnogim studijama dokazano je da u stadijumu tumora pT2 i pT3 već postoji od 20% do 40% pozitivnih LN dakle - N1 [4,5,6,9]. Dalje, UICC generalno stavlja pacijente sa pozitivnim LN tek u stadijum III i dalje ne razdvaja pT1, pT2 i pT3 tumore. Zato u našoj studiji nismo klasifikovali pacijente u TNM stadijume bolesti nego smo ih posebno analizirali prema lokalnom stadijumu tumora-pT stadijum i stadijumu limfnih čvorova- pN stadijum.

Kod UICC klasifikacije podcenjivanje lokalnog tumorskog rasta (pT faktor) i precnjivanje metastaza u limfnim nodusima (N faktor) klasifikuje pacijente u niže uznapredovali stadijum od stvarnog (npr. obrnuta dužina preživljavanja u stadijumima II i III). Lokalni faktori tumorskog rasta pT i pN kod Japanske klasifikacije ispoljavaju snažan uticaj na prognozu nakon učinjene hirurške intervencije.

Analiza naših ispitanika je rađena na osnovu elektronske baze podataka koja je prospektivno popunjavana od Januara 1998. godine i uključivala je sledeće parametre:

a) preoperativne: demografske karakteristike bolesnika (uzrast i pol); postojanje i dužinu trajanja simptoma pre operacije (bol, žutica, svrab, muka i povraćanje, hematemeza, melena, gubitak TT, febrilnost, jeza i drhtavica); preoperativne laboratorijske vrednosti (krvna slika, sedimentacija, bilirubin, alkalna fosfataza, gama GT, tumor markeri CA 19-9 i CEA); pridružena oboljenja; preoperativnu bilijarnu drenažu (perkutanu, endoskopsku, hiruršku);

b) intraoperativne: vrstu resekcije (DP ili LR), dužinu trajanja operacije; broj jedinica transfuzije krvi ;

c) postoperativne: opšti morbiditet (infekcija, krvarenje, dehiscencija operativne rane, absces, kolitis, respiratorne, kardiološke, urinarne infekcije); specifične

komplikacije - kod LR: holangitis, pankreatitis, duodenalna fistula, krvarenje; kod DP: pankreasna fistula, bilijarna fistula, mešovita fistula, absces, krvarenje, odloženo gastrično pražnjenje. Dužinu boravka u bolnici (od prvog postoperativnog dana do dana otpusta iz bolnice);

d) patohistološku analizu reseciranog preparata: vrstu tumora, morfologiju, veličinu, stepen diferencijacije tumora, stadijum tumorskog rasta, status limfnih čvorova, venularnu, limfatičnu i perineuralnu invaziju; analizu statusa resekcionihi margina ;

e) intrahospitalni mortalitet ;

LR ili DP je sprovedena kod pacijenata gde je endoskopski utvrđen tumor promera do 20mm i koji na osnovu ENDO UZ pregleda nije infiltrisao tkivo pankreasa (pTis/T1/T2). Tumori promera više od 20mm, sa ENDO UZ potvrđenom infiltracijom u pankreas (pT3/T4) tretirani su isključivo DP. Od 118 pacijenata iz studije je naknadno isključeno 9 pacijenata koji su tretirani DP ili LR u ranim stadijumima tumora i umrli u postoperativnom periodu. Obuhvaćeni su analizom intrahospitalnog mortaliteta. Sa posebnom pažnjom analizirani su prognostički faktori za nastanak recidiva i faktori dugoročnog preživljavanja.

Protokol praćenja je podrazumevao redovne kontrolne preglede na 3meseca tokom prve dve godine, a potom na 6 meseci do navršenih pet godina, i nakon toga jednom godišnje. Kontrolisani su: TU markeri, laboratorijski parametri, obavezni endoskopski preglede nakon LR, a MSCT ili NMR nakon DP, kako bi se utvrdila pojava lokoregionalnog ili sistemskog recidiva. Podaci o preživljavanju i kvalitetu života nakon operacije dobijeni su najčešće u direktnim kontaktima sa pacijentima lično ili sa članovima njihovih porodica. Preživljavanje je proveravano i u evidencijama matičnih službi po mestu boravka kada nije bio moguć lični kontakt.

Statistička analiza

Po završetku istraživanja rezultati su obrađeni odgovarajućim statističkim metodama. Statistička evaluacija je sprovedena pomoću SPSS 17.0 (SPSS Inc., IL, USA).

U radu su korištene metode deskriptivne statistike: mere centralne tendencije (aritmetička sredina), mere varijabiliteta (interval varijacije, standardna devijacija), relativni brojevi (procenti, stope).

Od metoda analitičke statistike upotrebljene su: metode identifikacije empirijskih raspodela, metode za procenu verovatnoće (studentov t-test, Hi-kvadrat test, Fišer-ov test verovatnoće).

Demografija pacijenata, intraoperativni faktori, patologija tumora i podaci postoperativnog praćenja procenjivani su univarijabilnim i multivarijabilnim modelima kako bi se utvrdio njihov uticaj na dugogodišnje preživljavanje. Podaci o dužini preživljavanja obrađeni su Kaplan-Meier metodom. Razlike u preživljavanju između grupa upoređivane su Log-rank testom. Varijable koje se univarijantnom analizom dokazane kao statistički značajne uključene su u multivarijantnu analizu koja je sprovedena korišćenjem Cox hazardne regresije.

Adekvatnost univarijantnog modela i značajnost nezavisnih varijabli u multivarijantnom modelu procenjivana je sa verovatnoćom $p \leq 0,05$.

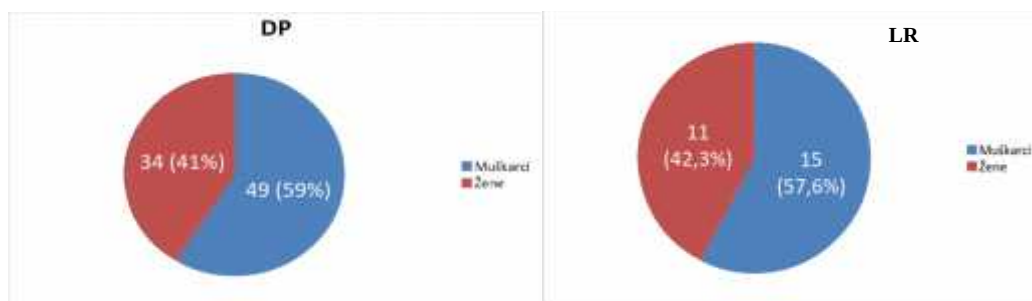
4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

Tabelabr 1Kliničko- patološkekarakteristikeampularnog carcinoma

	DP	LR	RR (95%CI)	p
	n /%	n /%		
	83/76	26/24		
Pol			1,002(0,385-2,607)	0,996
Muškarci	49(59)	15(57,6)		
Žene	34(41)	11(42,3)		
Godinearitmetičkasredina/±SD	60,44(6,230)	66,48(10,17)	1,000 (0,635-10,67)	0,008
Veličinatumora (mm)				
Aritmetičkasredina / ±SD	25,64 (10,31)	17,09 (8,91)	2,837(1,082-7,440)	0,001
Morfologijatumora				
Nodozni	23(27,7)	8(30,7)	0,943(0,440-3,369)	0,705
Egzulcerisani	20(24,1)	2(7,7)	1,258(1,081-1,464)	0,042
Vegetantni	35(42,2)	14(53,8)	0,710(0,441-1,145)	0,161
polipoidni	5(6,0)	2(7,7)	0,894(0,541-,478)	0,663
Preoperativnisimptomi (n,%)				
Bezsimptoma	8(9)	3(14)	0,280 (0,95-0,416)	0,586
Abdominalnibol	17(20)	2 (9)	0,562(0,557-0,349)	0,467
Mučnina I povraćanje	26(31)	5 (23)	0,642 (0,600-0,306)	0,432
Obstruktivnažutica	72(87)	17 (77)	1,115(0,318-0,216)	0,271
Gubitaktežine	34(41)	8 (36)	0,245(0,808-0,405)	0,623
pTstadijum				
Tu in situ	4 (4,8)	8(30,7)	7,130 (0,026-0,366)	0,001
T1	17 (20,4)	7(26,9)	0,558(0,172-1,809)	0,351
T2	29 (35)	11(42,3)	0,530(0,199-1,412)	0,204
T3	27 (32,5)	0	/	/
T4	6(7,2)	0	/	/
pT stage (T1/T2)			3,434(1,792-5,979)	0,000
T1/T2	50 (60,3)	26(100)		
T3/T4	33 (39,7)	0		
pN stage			8,269(2,270-30,119)	0,001
N0	36(43,4)	22(84,6)		
N1	47(56,6)	4(15,3)		
Invazijatumora				
perineuralna	27(32,5)	1(4,5)	10,125(1,293-7,280)	0,000
vaskularna	34(41,0)	3(13,6)	4,395(1,205-16,026)	0,025
limfaticna	49(59,0)	6(27,3)	3,843(1,365-10,821)	0,011
Stependiferencijacijetumora				
G1	37(44,5)	12(46,1)	0,438(0,100-0,073)	0,091
G2	41 (49,3)	9(34,6)	3,050(1,429-6,509)	0,004
G3	5(6,01)	5(19,2)	1,006(0,418-0,939)	0,024
Resekcionemargine			0,868 (0,217-3,467)	0,841
R0	73(88,0)	22(84,6)		
R1	10(12,0)	4(15,3)		
Recidivtumora				
Da	3(3,6)	6(23,1)	6,288(0,028-0,585)	0,003
Ne	80(96,4)	20(76,9)		

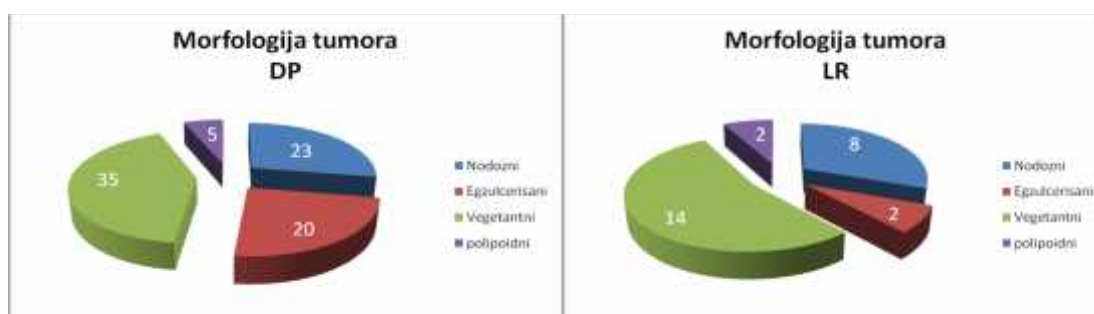
Od 109 pacijenata sa karcinomom papile, DP je urađena kod 83 (76%) pacijenta, dok je LR sprovedena kod 26 (24%). Prosečna starost u grupi LR je 66,48 godina, a kod DP 60,44 godina, što je bilo značajno više ($p=0,008$). Muškarci su bili češće ugroženi ovim karcinomom 64 (59%) u odnosu na žene 45 (41%), ali nije bilo značajne razlike među polovima po ispitivanim grupama ($p=0,996$).

Grafikon 1 Distribucija karcinoma papile među polovima po ispitivanim grupama



Dijametar tumora je bio značajno veći u DP grupi nego u LR grupi ($25,64 \pm 11$ mm vs $17,09 \pm 8$ mm; $p=0,001$). U obe grupe su dominantne vegetantna i nodozna forma tumora. **Egzulcerisana** forma karcinoma je značajno češće bila zastupljena u grupi sa DP u odnosu na LR (20 vs 2 ; $p=0,042$).

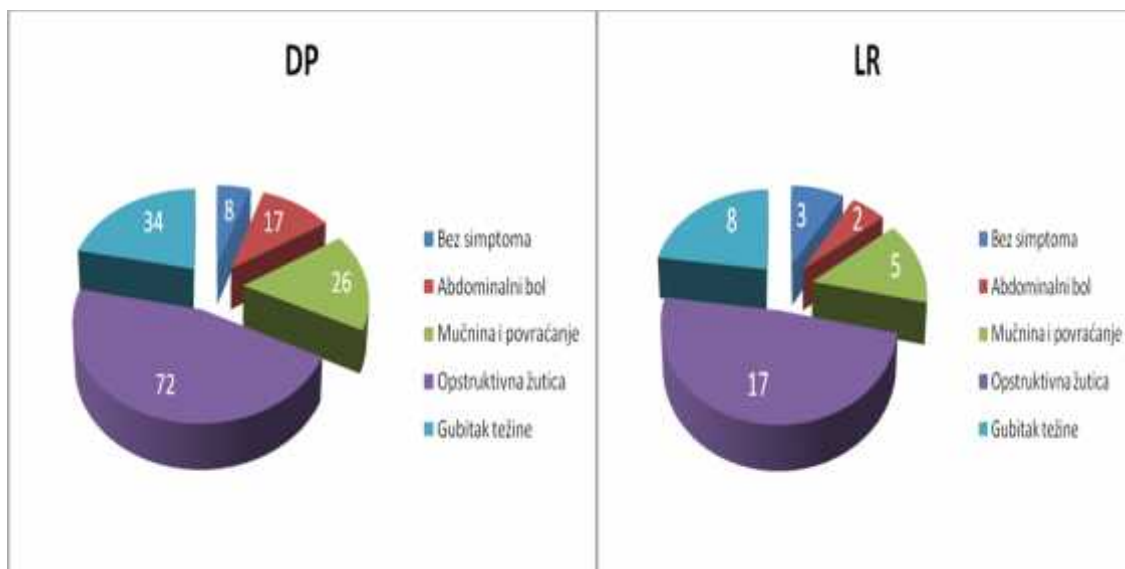
Grafikon 2 Morfologija karcinoma papile vateri u dve ispitivane grupe



Opstruktivna žutica je dominantni simptom, nešto češće zastupljena u grupi sa DP (87%), u odnosu na LR (77%), ali bez značajnosti. Abdominalni bol (20%vs9%), gubitak težine (41%vs36%), jeza i drhtavica (28%vs18%), mučnina i povraćanje (31%vs23%) bili su prisutni u obe grupe ali se nisu statistički značajno razlikovali.

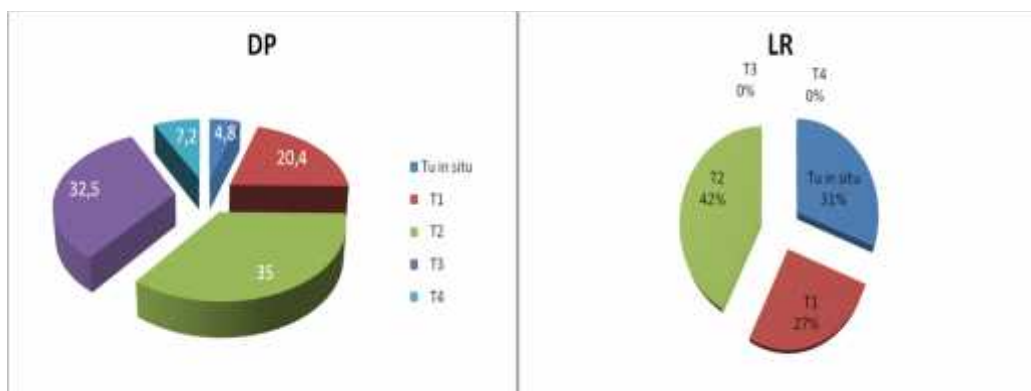
Kod 9%-14% pacijenata nije bilo specifičnih tegoba i bolest je slučajno otkrivena rutinskim endoskopskim ili UZ pregledom.

Grafikon br 3 Najčešći simptomi kod karcinoma papile Vateri



Tumorski stadijum **pT in situ** je značajno više zastupljen u **grupi LR** (30,7% vs 4,8%; $p=0,001$). Kada je analiziran T1/T2 stadijum nije postojala značajna razlika u distribuciji između DP i LR. Pacijenti u stadijumu T3/T4 nisu tretirani LR već isključivo DP.

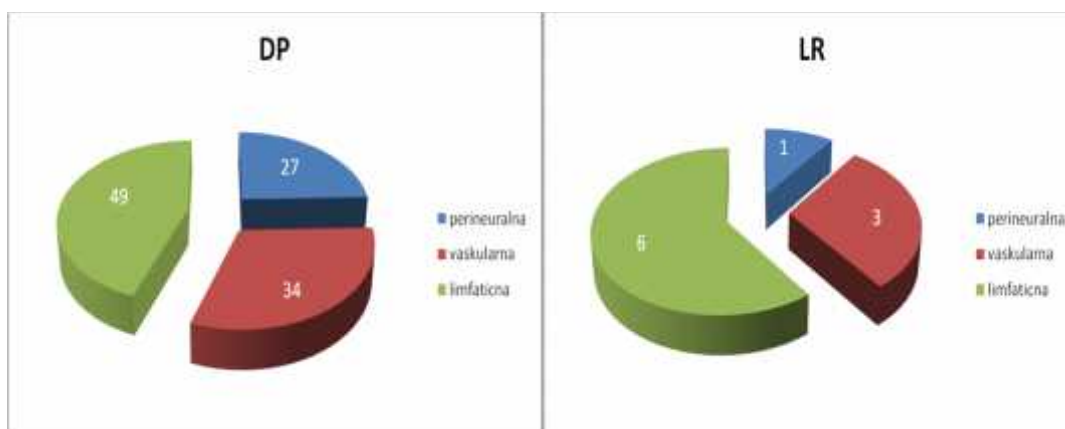
Grafikon 4 Distribucija obolelih po stadijumu tumora između DP i LR



Invazija tumora u limfne čvorove bila je češće prisutna kod pacijenata tretiranih DP u odnosu na LR (56,6%vs15,3%; $p=0,001$).

Perineuralna i vaskularna invazija je bila izraženija kod pacijenata sa DP.

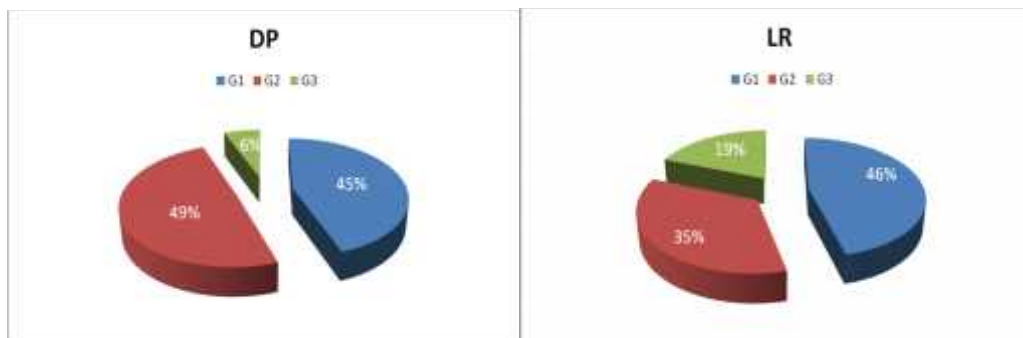
Grafikon 5 Perineuralna i mikrovaskularna invazija kod karcinoma papile



Nije bilo statistički značajne razlike u stepenu diferencijacije tumora između dve ispitivane grupe.

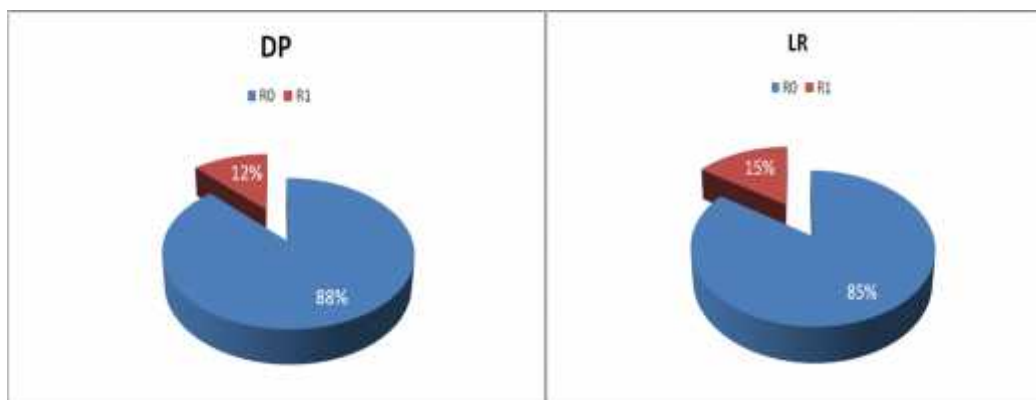
Najveći broj pacijenata je imao dobro (G1) i srednje diferentovan tumor (G2), više od 80%.

Grafikon 6 Stepen diferentovanosti tumora unutar dve ispitivane grupe



Pozitivna hirurška margina je bila više zastupljena u LR grupi nego u DP grupi (15,3%vs12,0%), ali razlika nije bila statistički značajna ($p=0,841$).

Grafikon 7 Status resekcionih margina nakon DP i LR



Recidiv bolesti se češće javljao nakon LR (23,1%) nego kod bolesnika sa DP (3,6%) što je statistički značajno ($p=0,003$)

Grafikon br. 8 Učestalost recidiva nakon DP i LR

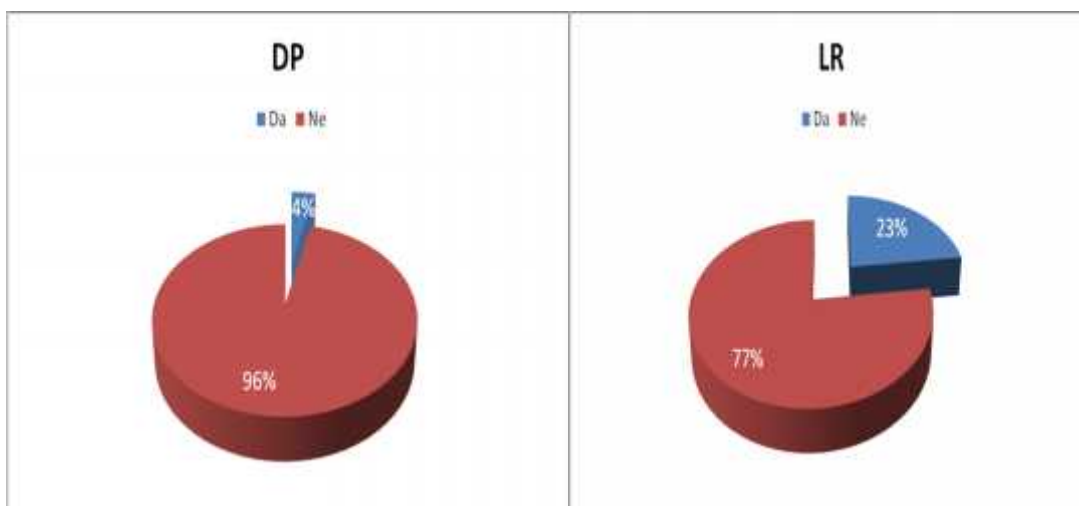


Tabela 2 Multivarijantna analiza kliničko patoloških karakteristika karcinoma papile Vateri

	B	SE	RR (95%CI)	<i>p</i>
Godine starosti	0,174	0,062	0,840 (0,743-0,949)	0,005
Morfologija tumora (egzulcerisani)	0,675	1,154	0,509 (0,053-4,894)	0,559
Veličina tumora	0,029	0,041	1,029 (0,950-1,115)	0,479
T stage (T1/T2)	1,495	0,648	4,459 (1,252-15,875)	0,021
N stage	0,861	1,403	2,366 (0,251-37,021)	0,539
Perineuralna invazija tumora	1.182	2,430	0,307 (0,003-3,961)	0,627
Vaskularna invazija tumora	1,002	1,224	0,360 (0,033-3)	0,404
Limfatična invazija tumora	0,608	1,600	0,544 (0,024-12,530)	0,704
Stepen diferencijacije tumora G1 i G2	1,340	0,619	0,262 (0,078-0,881)	0,030
Recidiv tumora	3.045	1,540	0,048 (0,002-0,974)	0,048

U multivarijantnu analizu su uključene sve statistički značajne vrednosti: starost pacijenta, veličina tumora, morfologija tumora (egzulcerisani tumor), pT stadijum (Tu in situ; T1/T2), pN stadijum, invazija tumora (vaskularna, limfatična, peineuralna), stepen diferencijacije tumora (G2 i G3) i pojava recidiva tumora.

Nezavisne kliničko-patološke karakteristike pacijenata sa karcinomom papile Vateri, operisanih LR ili DP, u ovoj multivarijantnoj analizi bile su: godine starosti, pT stage (T1/T2), stepen diferencijacije tumora (G2 i G3) i recidiv tumora.

Tabela 3 Intra i postoperativni podaci za karcinom papile Vateri

Varijable	DP N%	LR N%	RR (95%CI)	p
Gubitak krvi (ml)	680(70-106)	360 (270-520)	1,000 (0,635-10,67)	0,009
Dužina operacije (min)	340 (230-480)	170 (130-385)		0,046
Postoperativni morbiditet (opšti)	28 (33,7)	2 (7,7)	6,109(1,346-27,725)	0,009
Postoperativne komplikacije				
Pankresna fistula	26 (31,3)	0	2,075 (1,660-2,594)	0,040
Bilijarna fistula	3 (3,6)	2 (7,7)	0,999(0,797-1,038)	0,016
Krvarenje	13 (15,7)	0	1,186(1,081-1,301)	0,032
Abdominalni absces	15 (18,0)	0	1,221(1,103-1,350)	0,020
Odloženo gastrično pražnjenje	14 (16,8)	0	/	/
Postoperativni mortalitet	9 (9,78)	0	0,879(0,691-0,0997)	0,080

Prosečan gubitak krvi je bio veći kod pacijenata sa DP u poređenju sa LR (680ml vs 360 ml; $p=0.009$). Vreme trajanja operacije je očekivano bilo duže kod DP (340 min) u poređenju sa LR (170 min). $p=0,046$

Opšti postoperativni morbiditet je bio statistički češći u DP grupi nego u LR grupi (33,7% vs 7,7%; $p=0,009$).

Incidenca pankreasnih fistula je bila viša kod pacijenata sa DP (31,3%) u poređenju sa LR (0%; $p=0.040$). Pojava bilijarne fistule se statistički nije značajno razlikovala između dve grupe (DP 3,6% vs LR 7,7%; $p=0,016$). Krvarenje i abdominalni absces su značajno češće registrovani kod DP 15,7% i 18%, nego kod LR 0% što je statistički značajno ($p=0,032$; $p=0,020$). Obzirom na vrstu operacije odloženo gastrično pražnjenje se javilo samo nakon DP (16,8%) pacijentata.

Stopa intrahospitalnog mortaliteta kod DP (9,78%) se nije statistički razlikovala od grupe sa LR (0%); $p=0,080$.

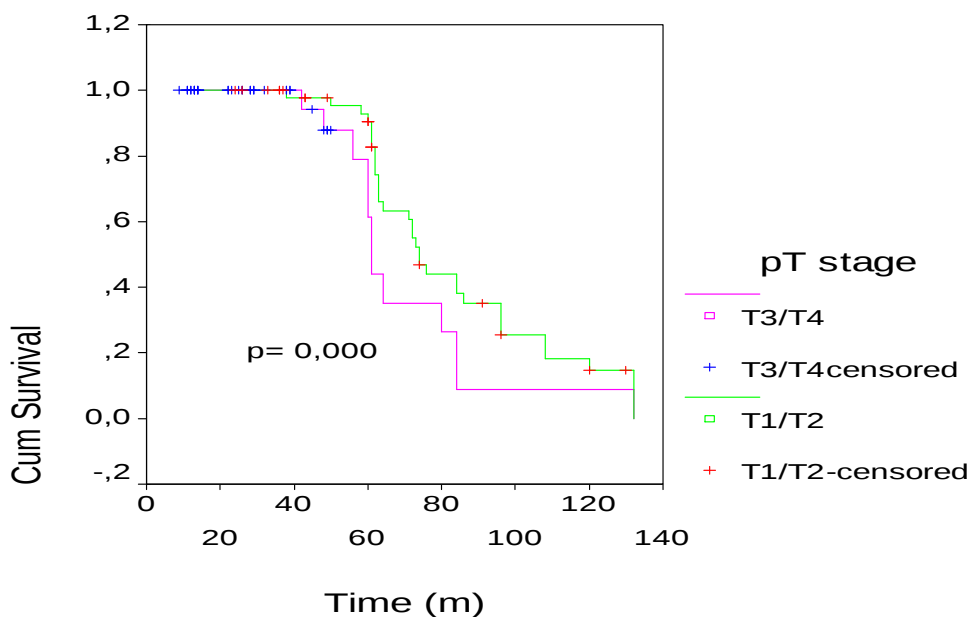
Tabela 4 Univarijantna Cox regresiona analiza uticaja kliničko patoloških osobina tumora na **ukupno preživljavanje**

Varijable	Broj %	preživljavanje Srednjavrednost/ ±SD	RR (95%CI)	<i>p</i>
Pol			1,009(2,277-3,776)	0,176
Muškarci	64(59)	54,47±26,203		
Žene	45(41)	62,72± 35,913		
godine (aritmetička sredina ±SD)				
< 60 godina	65(59)	59,73(31,583)	1,208(0,754-1,976)	0,444
> 60 godina	44(41)	55,02(29,376)		
Veličina tumora				
> 2cm	64(59)	56,34±32,885	0,798 (1,6842-7,538)	0,451
≤ 2cm	45(41)	60,68±26,978		
T stage				
T1/T2	76 (69,7)	70,08±28,242	12,622 (21,86-43,72)	0,000
T3/T4	33(30,3)	38,44±25,518		
N stage				
N0	58(53,3)	74,89±28,121	2,046 (26,113- 45,468)	0,000
N1	51(46,7)	39,10±20,961		
Resekcione margine				
R0	95(87,2)	60,68±30,070	1,142 (13,085- 47,319)	0,001
R1	14(16,8)	32,73±23,720		
Invazija tumora				
Perineuralna			5,932 (24,042-24,89)	0,000
Da	29(26,6)	31,11/±21,687		
Ne	80(73,4)	66,84/±28,496		
Limfaticna			5,005(24,928-43,89)	0,000
Da	56(51,3)	41,67±/28,783		
Ne	53(48,6)	75,64±22,347		
Vaskularna			5,463(20,898-42,99)	0,000
Da	38(34,48)	33,30±22,131		
Ne	71(65,1)	69,03±28,916		
Stepen diferencijacije tumora				
G1 vs G2	49(44,9) 50(45,8)	65,08±32,153 55,02±29,376	0,989(2,801-22,013)	0,124
G2 vs G3	50(45,8) 10(9,1)	55,02±29,376 39,15±18,823	0,997(1,538-33,278)	0,049
G1 vs G3	49(44,9) 10(9,1)	65,08±32,153 39,15±18,823	9,230 (1,700-48,614)	0,002
Hirurška metoda				
DP	83(76)	76,91±20,286	0,245 (0,481-1,575)	0,536
LR	26(24)	62,88± 15,879		

Nije bilo statistički značajne razlike među polovima u odnosu na dužinu ukupnog preživljavanja (M 54,47meseca vs Ž 62,72 meseca; $p=0,176$). Starosna dob pacijenata: (stariji od 60 godina živeli su 55,02meseci, a mlađi od 60 godina su živeli 59,73 meseci; $p=0,444$), i veličina tumora ($\geq 2\text{cm}$ – 56,34meseci, a $\leq 2\text{cm}$ – 60,68 meseci), nisu značajno uticali na dužinu preživljavanja operisanih pacijenata.

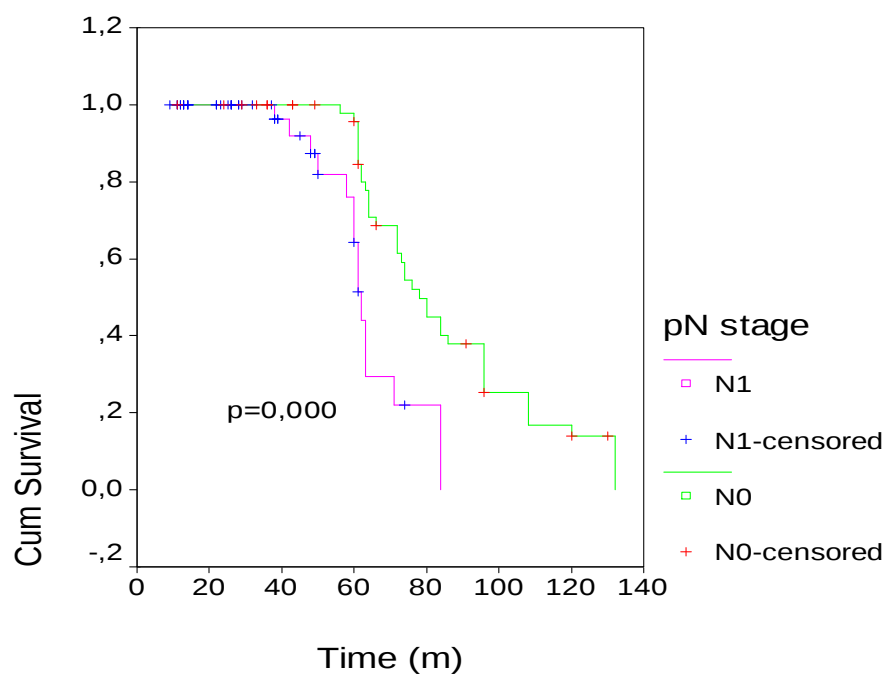
Pacijenti koji su operisani u ranom stadijumu T1/T2 su značajno duže živeli nego pacijenti u T3/T4 (70,08 vs 38,44 meseci; $p=0,000$).

Grafikon 9 Kaplan-Meier kriva preživljavanja u odnosu na stadijum tumora



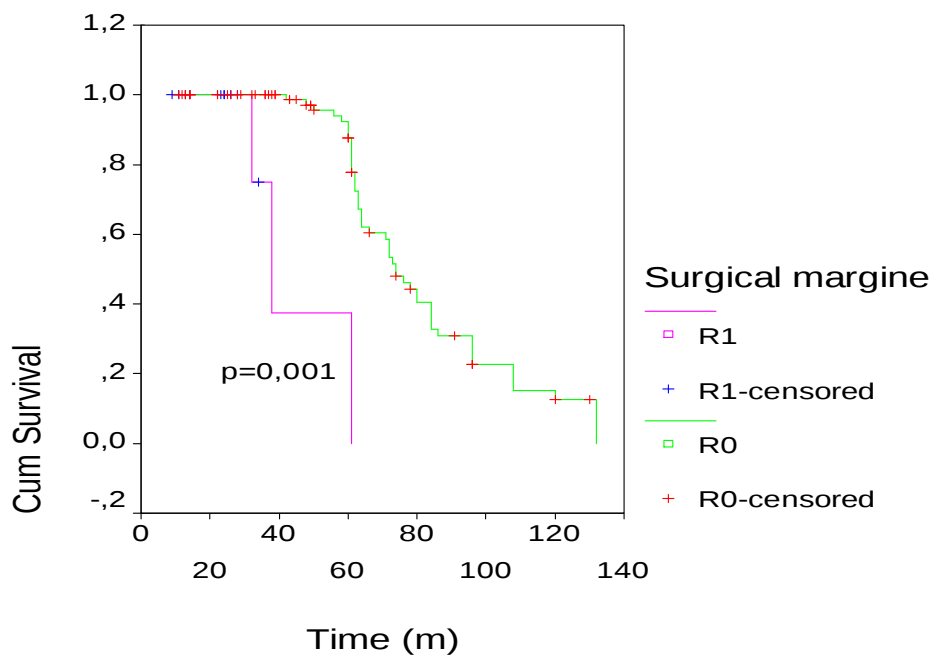
Pacijenti kod kojih nije bila prisutna tumorska invazija u limfne noduse pN0 su značajno duže živeli u poređenju sa pacijentima sa limfo-nodalnom invazijom N1 stadijum (74,89 vs 39,10 meseci; $p=0,000$).

Grafikon 10 Kaplan-Meier kriva preživljavanja u odnosu na nodalni status; $p=0,000$



Operisani bolesnici bez tumorske invazije na resekcionaloj margini R0 su imali značajno duže preživljavanje nego pacijenti kod kojih je histološki potvrđena tumorska infiltracija na liniji resekcije R1 (60,68 vs 32,73 meseca; $p=0,001$).

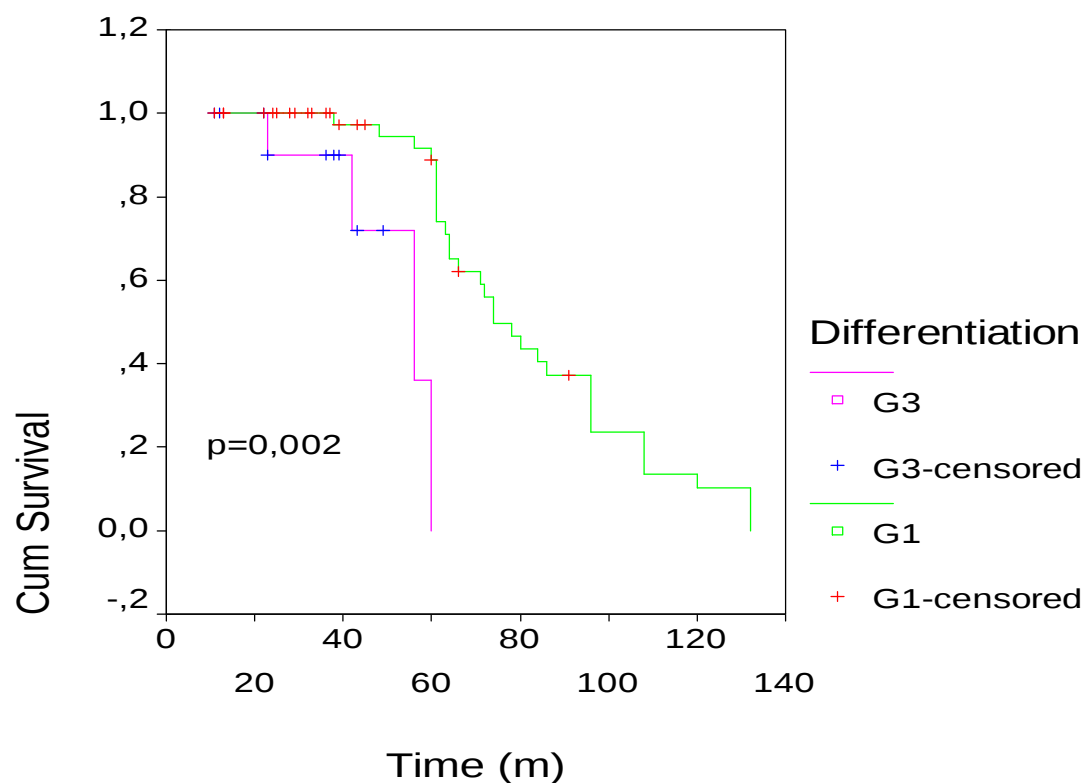
Grafikon 11 Kaplan-Meier kriva preživljavanja u odnosu na status resekcionih margina; $p=0,001$



Prisutna perineuralna, limfatička i vaskularna invazija takođe je značajno uticala na kraće vreme ukupnog preživljavanja.

Analizom uticaja stepena diferencijacije tumora na ukupno preživljavanje nije bilo statistički značajne razlike među pacijentima sa dobro i umereno diferentovanim tumorima (G1/G2; $p=0,124$); Poređenjem grupa pacijenata sa dobro i slabo diferentovanim tumorima G1/G3 (65,08vs34,92meseca) potvrđena je statistički značajna razlika u dužini ukupnog preživljavanja ($p=0,002$).

Grafikon 12 Kaplan-Meier kriva preživljavanja u odnosu na stepen diferencijacije tumora; $p=0.002$



Pacijenti kod kojih je sprovedena DP živeli su duže od pacijenata sa LR (76,91 vs 62,88 meseca) ali ova razlika nije bila statistički značajna $p= 0,536$

Tabela 5 Multivarijantna Cox regresiona analiza ukupnog preživljavanja za karcinom papile Vateri

	B	SE	RR	<i>p</i>
pT stage T1/T2	1,285	0,235	1,752(0,474-1,192)	0,026
N Stage	2,074	0,780	7,954 (1,724-36,695)	0,008
Resekcione margine	0,578	0,788	1,263(0,270-5,912)	0,767
Perineuralna invazija	0,798	1,225	0,450(0,039-5,265)	0,525
Limfatična invazija	0,170	0,882	0,844(0,150-4,757)	0,847
Vaskularna invazija	2,963	1,022	19,360 (2,613-14,346)	0,004
Stepen diferencijacije G1 vs G2	0,678	0,890	0,589(0,489-3,298)	0,467
Stepen diferencijacije G1 vs G3	0,751	0,332	2,120(1,106-4,063)	0,024
Hirurška metoda (DP vs LR)	0,078	0,266	0,979(0,403-2,923)	0,783

U multivarijantnu Cox regersionu analizu su uključene sve statistički značajne vrednosti $p \leq 0,1$: pT stadijum, pN stadijum, status resekcioni margina, perineuralna, limfatična i vaskularna invazija, stepen diferencijacije tumora (G 2 i G3) i sprovedena hirurška procedura (DP vs LR).

Nezavisne kliničko-patološke karakteristike karcinoma papile u odnosu na ukupno preživljavanje u ovoj multivarijantnoj analizi bile su: pN stadijum, vaskularna invazija tumora i stepen diferencijacije tumora G3.

Tabela 6 Preživljavanje (**srednje i duže od 5godina**) u različitim stadijumima tumora, statusima limfnih čvorova i nalazima na resekcionim marginama, analizirano između DP i LR

Varijable	DP Preživljavanje Srednja vrednost/SD >5 godina n / %	LR Preživljavanje srednja vrednost/SD >5 godina n/%	RR (95% CI)	<i>p</i>
T stage				
T1/T2	76,35±27,452 32/50 /64	74,21±12,473 15/26/58	0,965(65,01-79,42)	0,154
T3/T4	38,44±25,518 4/33/12,0	/	/	/
N stage				
N0	77,13±20,926 26/36/72	64,47±20,173 14/22/63	1,213(0,879-1,435)	0,135
N1	49,67±14,154 23/47/49	28,68±21,361 1/4/25	1,210 (1,214-298)	0,010
Resekcione margine				
R0	71.12±32,263 46/73/63	63,00 ±15,846 11/22/50	0,768 (0,510-0,926)	0,576
R1	45,67 ±32,263 3/10/30	38,91±20,286 1/4/25	0,457 (0,781-1,742)	0,786

Nije postojala statistički značajna razlika u dužini preživljavanja među pacijentima koji su tretirani DP i LR u stadijumu T1/T2 (76,35 vs 74,21meseca; $p=0,154$). Pacijenti koji su preoperativno svrstani u T3 ili T4 stadijum bolesti nisu bili podvrgnuti LR već isključivo DP, ali poređenjem preživljavanja, srednjeg i petogodišnjeg, među pacijentima u ranom stadijumu T1/T2 i u stadijumu T3/T4 utvrđeno je da su pacijenti u ranim stadijumima znatno duže živeli (**76,35 vs 38,44** meseci). Analizom dužine preživljavanja pacijenata kod kojih nije utvrđena tumorska invazija u limfne čvorove - pN0 stadijum, nije bilo statistički značajne razlike među pacijentima tretiranim DP vs LR (77,13 vs 64,47; $p=0,135$). Međutim u N1 stadijumu pacijenti sa DP su značajno duže živeli od pacijenata tretiranih LR (49,67 vs 28,68 meseci; $p=0,010$). Analizom uticaja statusa

resekcionih margina na dužinu preživljavanja nije bilo statistički značajne razlike između pacijenata sa DP ili LR kada su margine bile bez elemenata tumora- R0 (71,12 vs 63,00; $p=0,576$). Pacijenti sa tumorskom invazijom na liniji resekcije –R1status, su znatno kraće živeli u odnosu na R0 ali nije bilo značajne razlike u ovoj grupi između dve operative procedure (45,67vs38,91; $p=0,786$).

Tabela 7 Pojava recidiva u zavisnosti od stadijuma tumora, statusa limfnih čvorova i statusa resekcionih margina, između DP i LR

	recidiv DP n,%	recidiv LR n, %	RR (95%CI)	<i>p</i>
T stage				
T1/T2	2/50 (4,0)	6/26 (23,7)	5,769 (0,02-0,474)	0,022
T3/T4	2/33 (6,06)	0	/	/
N stage				
N0	2/36 (5,55)	3/22 (13,76)	0,276(0,041-1,866)	0,166
N1	2 /47 (4,25)	3/4 (75,0)	1,119(0,001-50,21)	0,002
Resekcione margine				
R0	2/73 (2,73)	3/22 (13,76)	0,517 (0,082-3,25)	0,475
R1	2/10/ (20)	3 /4 / (75,0)	3,083 (0,009-1,29)	0,040

U stadijumu T1/T2 recidiv je potvrđen kod 2/50 (**4,0%**) pacijenta sa DP i kod 6/26 (**23,7%**) sa LR, što je statistički značajno $p= 0,022$.

U N0 stadijumu nije bilo statistički značajne razlike u pojavi recidiva između dve ispitivane grupe (5,55% vs 13,76%; $p=0,166$). U grupi sa pozitivnim limfnim čvorovima - N1stadijum, recidiv se češće javljao nakon LR u poređenju sa DP (**75% vs 4,25**; $p=0,002$). Analizom pojave recidiva kod pacijenata sa pozitivnim resekcionim marginama -R1status, utvrđeno je da se recidiv značajno češće javljao kod pacijenata nakon LR u odnosu na DP grupu (**75% vs 20%**; $p=0,040$).

Logistička regresiona analiza je pokazala da su N1 stadijum i status resekcionih margina R1 povezani sa 1.119 i 3.083 puta povećanim rizikom za ponovni nastanak bolesti kod LR u pređenju sa DP.

5. DISKUSIJA

Papila Vateri je kompleksna funkcionalna struktura koja se formira zajedničkim ušćem pankreasnog i bilijarnog završnog voda. To je mala regija u odnosu na celokupan pankreatiko-bilijarni sistem, ali, njena strateška pozicija, i predispozicija za nastanak različitih tumora, čine je veoma izazovnom za hirurško lečenje. U Vaterovoj ampuli se javljaju brojni benigni i maligni tumori. Preko 90% malignih tumora su adenokarcinomi. Oni vode poreklo od pankreasnog, bilijarnog ili epitela zajedničkog kanala i javljaju se retko. Posebno biološko ponašanje, koje uslovljava izraženiji lokalni rast a manje izraženo difuzno limfno širenje, daje im značajno bolju prognozu u odnosu na karcinome pankreasa i distalnog holedohusa. Ovakva biološka svojstva, uz raniju detekciju tumora, omogućavaju stopu resektabilnosti i do 90%. Noviji prikazi dokumentuju stope petogodišnjeg preživljavanja od 32 % do 87 %. Iako je DP danas standardna procedura kod pacijenata sa malignim tumorima papile Vateri, ona je još uvek opterećena značajnim morbiditetom i mortalitetom. Uprkos stalnom razvoju savremene hirurške tehnike i danas su stope komplikacija nakon DP oko 35 do 45 %. Sa druge strane, visoka stopa recidiva je osnovni nedostatak LR. Različite studije prikazuju stopu recidiva nakon LR od 25 do 45 % u intervalu od jedne do tri godine. Kada se zna da inicijalna operacija uvek nudi najbolju mogućnost da se sprovede radikalna resekcija, neuspeh LR može pomeriti optimalno vreme za kurativnu operaciju, promeniti uslove za ponovnu operaciju i konačno usloviti loš rezultat. Zato je neophodna precizna preoperativna procena i detaljna analiza svih prognostičkih faktora kako bi se sproveda optimalna hirurška metoda lečenja.

U ovoj studiji, trudili smo se da procenimo značaj različitih kliničko-patoloških svojstava tumora, analiziramo intra i postoperativne podatke i utvrdimo prognostičke faktore koji su vodili dužem preživljavanju.

Rezultati ovakvih analiza treba da predstavljaju osnovu racionalnog i pragmatičnog hirurškog lečenja. Identifikacija prognostičkih faktora mora da pomogne u izboru pacijenata koji imaju šansu za dugogodišnje preživljavanje, ali i onih drugih, koji su u riziku za nastajanje ranog recidiva tumora.

Usavršavanjem dijagnostičkih metoda koje se primenjuju u opstruktivnom ikterusu danas se ovi tumori češće otkrivaju i dokazuju, te se i preciznije određuje stadijum bolesti. Savremenijim i agresivnijim hirurškim procedurama, i poboljšanim postoperativnim tretmanom, rezultati hirurškog lečenja su sve bolji.

U periodu od Januara 1999. godine do kraja Decembra 2008. na I Hirurškoj klinici KCS ispitivano je i operisano 118 pacijenata sa malignim tumorima Vaterove ampule. Iz studije je naknadno isključeno 9 pacijenata koji su umrli za vreme hospitalizacije, u postoperativnom toku. Radilo se o pacijentima starije životne dobi, koji su često bili sa uznapredovalim ikterusom, opterećeni i pratećim bolestima srca i koronarnih sudova. Neki od njih su prethodno bili endoskopski ili hirurški palijativno tretirani u regionalnim ustanovama.

U ispitivanje je definitivno uključeno 109 pacijenata kod kojih su urađene potencijalno kurabilne operacije i gde je praćenjem dokazano značajno postoperativno preživljavanje. Pacijenti su praćeni u skladu sa standardnom šemom kontrolnih pregleda, koji su rađeni na 3, 6 i 12 meseci, tokom 5 godina. Pacijenti koji su bili tretirani LR podvrgnuti su kontrolnim endoskopskim pregledima na 3 meseca u prve dve godine, a kasnije na šest meseci do kraja pete godine, a nakon toga barem jedan put godišnje. Kod bolesnika kojima je urađena DP radjeni su UZ, MSCT ili NMR kako bi se otkrila pojava lokoregionalnog ili sistemskog recidiva osnovne bolesti.

Kontrolisane su vrednosti TU markera Ca 19-9 i laboratorijski parametri. Podaci o preživljavanju i kvalitetu života dobijeni su u direktnim kontaktima sa pacijentima lično, sa članovima njihovih porodica ili u evidencijama matičnih službi po mestu boravka gde nije bio moguć lični kontakt.

Od 83 pacijenta kojima je urađena cefalična duodenopankreatektomija, kod 19 (23%) sprovedena je klasična DP, a kod 64 (77%) pilorus prezervirajuća (PPDP). Kod 26 (21%) pacijenata je urađena lokalna resekcija (LR).

Karakteristike pacijenata

Prosečna starost pacijenata u obe grupe je 64 godine i kretala se u rasponu od 38 do 85 god. Prosečna životna dob po grupama je bila kod LR=66,48, a kod PD=60,44. Bolesnici sa lokalnom resekcijom u našoj studiji su bili stariji nego oni sa DP. Ovo je rezultat činjenice da je LR primenjivana kod bolesnika koji su zbog starosti od strane hirurga i anesteziologa procenjeni kao rizični za ekstenzivnu operaciju kakva je DP. Ipak, životno doba naših pacijenata se nije bitnije razlikovalo od prosečne starosti operisanih u serijama drugih autora. Najčešće su bili zastupljeni pacijenti u sedmoj deceniji života. Iako nije bilo statistički značajno, pokazano je da su bolesnici u mlađoj životnoj dobi duže živeli (poređenjem preživljavanja pacijenata u petoj u odnosu na grupu u sedmoj deceniji). Zato faktor životne dobi pacijenata sa karcinomom Vaterove papile svakako treba uvek pažljivo razmotriti kada se planiraju obimne resekcione procedure. Stopa preživljavanja opada sa povećanjem starosti pacijenata!

Di Giorgio u svojoj studiji nalazi da starost pacijenata sa gornjom granicom od 70 godina predstavlja potencijalni faktor rizika koji utiče na preživljavanje. Još uvek nema mnogo prikaza koji analiziraju dugogodišnje preživljavanje kod starijih [135]. Bathe i sar. su retrospektivno analizirali grupu pacijenata sa ampularnim tumorima koji su bili stariji od 65 godina u vreme operacije. Petogodišnje preživljavanje je bilo 25%, što se nije razlikovalo od mlađe populacije. Naravno, može se pretpostaviti i da slabije dugogodišnje preživljavanje starijih pacijenata zavisi od kraće očekivane dužine života.

Po podacima iz literature muškarci su 1,4 puta češće ugroženi ovom bolešću u odnosu na žene. I u našem istraživanju bilo je više muškaraca (59 %) nego žena (41 %), ali polne razlike nisu uticale na dužinu preživljavanja.

Simptomi bolesti

U našoj studiji bezbolna, opstruktivna žutica je dominantni simptom. Nešto češće je bila zastupljena u grupi sa DP (87%) u odnosu na grupu sa LR (77%), ali bez značajnosti. Abdominalni bol (20% vs 10%), gubitak težine (41%vs36%), jeza i drhtavica

(28%vs18%), mučnina i povraćanje (31%vs23%) bili su prisutni u obe grupe, ali se statistički nisu značajno razlikovali. Kod 9% lokalno reseciranih i 14% pacijenata sa DP, nije bilo specifičnih tegoba i bolest je slučajno otkrivena. Kod manjeg broja pacijenata bolest je počela kao pankreatitis (4%), holangitis (6%), krvarenje iz gornjih partija GIT-a (3%).

Ukupno 45 pacijenata iz naše studije je imalo pridružene bolesti: najčešće hipertenziju i srčano oboljenje, zatim diabetes, renalnu insuficijenciju i hroničnu opstruktivnu bolest pluća. Dvadeset i pet bolesnika je dalo podatke o prethodnom hirurškom lečenju bilijarnog trakta: 14 je imalo holecistektomiju, 11 je podvrgnuto palijativnoj HJA u regionalnoj ustanovi.

Šest pacijenata je prethodno imalo neku drugu malignu bolest, 4 pacijenta karcinom kolona, a dve bolesnice karcinom uterusa.

Od momenta pojave ikterusa do javljanja lekaru, u našim uslovima, prošlo je od nedelju dana do tri nedelje. Ali, od pojave nespecifičnih tegoba, kod nekih bolesnika, čak i duže od tri meseca!

Vrednosti bilirubina preoperativno

Srednja vrednost preoperativne bilirubinemije iznosila je 230 mmol/l. Vrednosti su varirale od 31 do 632 mmol/l. Vrednosti bilirubina imaju značaj u dijagnostičkom postupku, jer u praksi, više vrednosti često sugerišu uznapredovali lokalni stadijum bolesti i invazivni karcinom u razlikovanju od adenoma papile. Visoke vrednosti bilirubina su značajne i kod pripreme bolesnika za obimniju resekcionu proceduru jer obavezuju na preoperativne drenažne procedure. U novije vreme **dužina trajanja bilijarne opstrukcije** i holestaze se procenjuje kao značajniji faktor u odnosu na visinu hiperbilirubinemije. U našoj studiji hiperbilirubinemija nije bila značajan prognostički faktor u postoperativnom preživljavanju.

Tumorski markeri

Ne postoje specifični tumorski markeri za dokazivanje karcinoma papile Vateri. Po podacima iz literature tumorski markeri su povišeni kod 75-80% pacijenata sa karcinomom Vaterove papile. Kod svih operisanih bolesnika u našoj studiji preoperativno su određivane vrednosti markera CA 19-9 i CEA. Srednja vrednost za Ca 19-9 iznosila je 208U/l, minimalna 3 a maksimalna 630U/l.

U našoj studiji tumorski marker Karcino Embrionalni Antigen (CEA) bio u referentnim vrednostima u najvećem broju bolesnika! Slično je i u studijama drugih autora [131]. Serumski CA 19-9 je bio povišen kod 97% naših bolesnika. Od svih preoperativno ispitivanih laboratorijskih parametara samo serumski CA 19-9 ostaje povezan sa povišenim rizikom od invazivnog adenokarcinoma papile u multi varijantnim analizama [131].

Sprovedene Dg procedure

Svi naši pacijenti su na početku podvrgnuti ultrasonografskom pregledu. Distendirana žučna kesa i dilatacija bilijarnih vodova, kao indirektni znaci, su nađeni kod 92% pacijenata. Ipak, periampularna tumorska masa je otkrivena samo kod 16 pacijenata putem UZ. Gornja endoskopija i ERCP je sprovedena kod 76 bolesnika i kod svih su urađene multiple biopsije, koje su pokazale pozitivne histološke nalaze kod 68%. Kod 33 pacijenta bolest je detektovana na MRCP i CT-u.

Veličina i morfologija tumora

U našoj analizi postojala je razlika u veličini tumora između DP i LR, ali veličina tumora nije bila nezavisan prognostički faktor. Dijametar tumora kretao se u rasponu od 0,3-5,7cm, što je prosečno 2,3cm. Kada je tumor bio manji od 2 cm dužina preživljavanja iznosila je prosečno 61mesec, a kada je tumor bio veći od 2 cm prosečno preživljavanje je bilo 56 meseci ($p=0,451$). Veličina tumora nije značajno uticala na dužinu

preživljavanja operisanih pacijenata. Tumori manjeg promera indirektno mogu ukazati na niži stadijum bolesti, sa manjim rizikom od invazije limfnih čvorova. U tehničkom smislu, kada se planira LR, manji tumori dozvoljavaju bezbednu reparaciju zaostalog defekta u zidu duodenuma nakon ekscizije tumora.

Poredeći adenome i karcinome, Winter nalazi da je među adenomatoznim lezijama, tumorska veličina skoro identična između lezija povezanih sa invazivnim adenokarcinomom i onim koje su adenomi. Srednja tumorska veličina je čak diskretno manja kod invazivnih adenokarcinoma (2cm) nego kod adenoma (2,9cm) ! [131]

Preoperativna dijagnoza i diferencijacija benignih i malignih ampularnih lezija ne može biti određena veličinom tumora. Sve ampularne lezije predviđene za hirurško lečenje, bez obzira na veličinu, moraju biti shvaćene kao potencijalno maligne.

Egzulcerisani makrotip tumora je bio zastupljen znatno češće u DP grupi. U svim studijama ovaj makro tip tumora povezan je sa lošijom prognozom, kraćim preživljavanjem. U našoj seriji zanimljiv je pacijent, muškarac star 51 godinu, kome je 2008. godine učinjena DP zbog adenokarcinoma T3 N0(0/58) L1V1 G2 RO koji je imao egzulcerisanu formu tumora, promera 36mm, i koji je na poslednjoj kontroli, u Decembru 2014.god. u dobrom opštem stanju i bez znakova recidiva bolesti!

Stepen diferencijacije tumora

Najveći broj naših pacijenta je imao dobro - G1 i srednje diferentovan tumor - G2. G1stepen diferencijacije tumora bio je više zastupljen u grupi sa lokalnom resekcijom u odnosu na grupu sa duodenopankreatektomijom.

Među nezavisnim kliničko patološkim karakteristikama tumora, pacijenata operisanih LR ili DP, u multivarijantnoj analizi, bio je i stepen diferencijacije tumora. Analizom uticaja stepena diferencijacije tumora na ukupno preživljavanje nije bilo statistički značajne razlike među pacijentima sa dobro i umereno diferentovanim tumorima (G1/G2). Međutim, poređenjem grupa pacijenata sa dobro i slabo diferentovanim tumorima G1/G3 (65vs34meseca) potvrđena je statistički značajna razlika u dužini ukupnog preživljavanja ($p=0,002$). Iako je većina bolesnika sa slabo diferentovanim tumorima - **G3**, imala kraće

preživljavanje, i u ovoj grupi je među našim ispitanicima otkriveno pacijenata koji su imali **preživljavanje duže od prosečnog**: troje pacijenata je preživelo **72, 62 i 60** meseci; kod svih je učinjena LR, a još troje 49,43, 42 meseca (kod dvoje LR i kod jednog DP), što je bilo duže od prosečnog!

Preoperativna procena tumora “ex tempore” biopsijom otežana je činjenicom da određivanje stepena diferencijacije tumora često podleže i **subjektivnim stavovima patologa**. Moguće je da tumor od intraoperativnog G2 bude reklasifikovan u G3 i tada po nekim stavovima zahteva prevođenje operacije iz LR u DP, ili DP u drugom aktu.

Zanimljivo da je kod 13 naših operisanih pacijenata, koji su imali slabo diferentovane tumore-G3, histološki dokazana **pridružena patologija - Fokalna duktalna mucinozna hiperplazija – Pan In I i/ili II**. Slične podatke iznose Lin i sar, ali bez preciznijeg objašnjenja ove pojave.

Patološki stadijum tumora - pT stadijum

Određivanje lokalnog stadijuma uznapređovalosti tumora je veoma značajno u izboru operativne procedure.

U preoperativnoj proceni lokalne uznapređovalosti tumora (pT stadijum), Endoskopski ultrazvuk (EUZ) je najpouzdaniji imidžing metod. Dijagnostička tačnost EUZ u proceni lokalnog stadijuma tumora se prikazuje 0%-100% u T1, 45-100% u T2 i 75-100% u T3/T4. Ukupna tačnost EUZ-a u određivanju stadijuma bolesti varira od 62% do 90%.

Kada su u pitanju karcinomi papile Vateri izgleda da po UICC klasifikaciji postoji preveliko naglašavanje da je status LN značajniji od patološkog stadijuma tumora (pT stadijum). Po UICC klasifikaciji, stadijum TNM II obuhvata i nodusno negativne pT2 i pT3 tumore. Međutim, dokazano je da u stadijumu pT1 postoji nodalna invazija kod više od 10% bolesnika, u stadijumu pT2 i do 28% , a u pT3 i preko 50% operisanih. Dalje, UICC generalno stavlja pacijente sa pozitivnim LN tek u stadijum TNM III i dalje ne razdvaja pT1, pT2 i pT3 tumore.

U našoj studiji, tumorski stadijum “pT in situ” je značajno više zastupljen u grupi LR (31%; p=0,001). Radilo se o pacijentima koji su na osnovu endoskopije i EUZ-a

preoperativno procenjeni kao pogodni za LR. Kada je analiziran T1/T2 stadijum nije postojala značajna razlika u distribuciji između DP i LR. Pacijenti u stadijumu T3/T4, kod kojih je preoperativno dokazana invazija pankreasa, nisu tretirani LR već isključivo DP.

U ranom stadijumu bolesti (T1/T2) nije bilo značajne razlike u dužini preživljavanja između dve grupe (76 vs 44 meseca). Univarijantnom Cox regresionom analizom uticaja lokalnog stadijuma tumora na ukupno preživljavanje dokazano je da su pacijenti operisani u stadijumu T1/T2 značajno duže živeli nego pacijenti u stadijumu T3/T4 (71 vs 38 meseci; $p=0,000$), bez obzira na vrstu sprovedene operativne procedure.

Multivarijantnom analizom pT stadijum nije bio nezavisna varijabla ukupnog preživljavanja, za razliku od pN stadijuma, vaskularne invazije i stepena diferencijacije tumora.

Poređenjem preživljavanja, srednjeg i petogodišnjeg, među pacijentima u ranom stadijumu T1/T2 i u stadijumu T3/T4, a koji su tretirani DP, utvrđeno je da su pacijenti u ranim stadijumima ukupno duže živeli i imali značajno duže petogodišnje preživljavanje (64% vs 12%). U stadijumu T1/T2 nije bilo značajne razlike u petogodišnjem preživljavanju između dve grupe (DP 64% vs LR 58%).

U stadijumu T1/T2 recidiv se javio znatno češće nakon LR 23,07% , a kod pacijenta sa DP u 4% operisanih, što je bilo statistički značajno ($p=0,022$).

U studiji Wintera i Camerona ukupno 5-godišnje preživljavanje za pacijente sa pT1 adenokarcinomom je bilo procenjeno na 62%, dok za pacijente sa pT2 ukupno 5-godišnje preživljavanje pada na 55%. Patološka istraživanja su pokazala da 17% ispitanika sa pT1 adenokarcinomom ima pozitivne limfne čvorove (pN1a), dok su 11% imali 2 ili više pozitivnih limfnih čvorova (pN1b). [131]

Barauskas u svojoj studiji navodi da je u stadijumu T1/2 petogodišnje preživljavanje pacijenata 92,3%, dok je stopa preživljavanja 43% kod pacijenata sa uznapredovalom bolešću T3/4 [132].

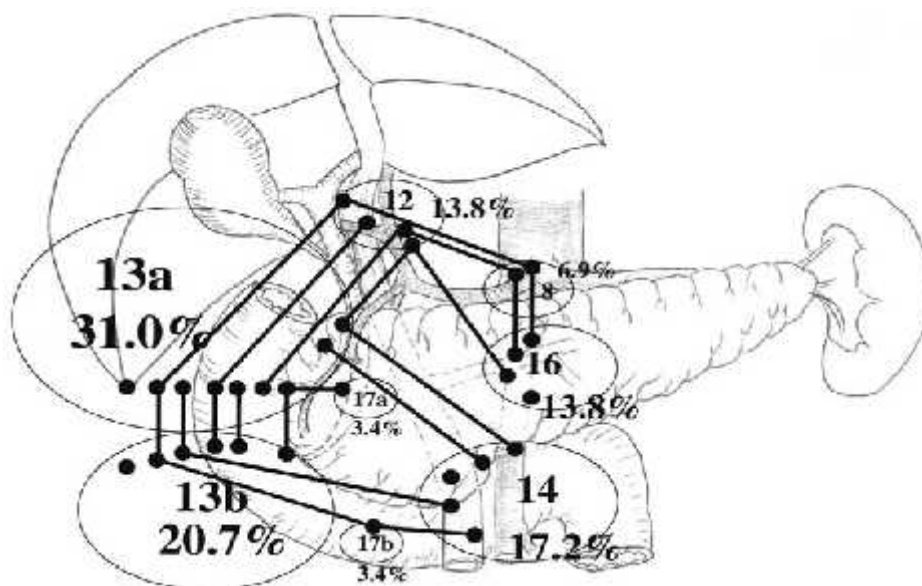
Zanimljivi su podaci **Cartera** za visoko rizične bolesnike, sa definisanim ranim stadijumom tumora (pT1), kod kojih je sprovedena LR, dobro i umereno diferentovanih (G1/2) karcinoma, koji pokazuju redukovane komplikacije, sa ratama **preživljavanja sličnim ili boljim od onih sa pankreatoduodenektomijom!!** [146]

Studije o lokalnim resekcijama pT1 karcinoma ampule su uglavnom epizodične i nepristrasni stavovi sa značajno velikim brojem komparabilnih slučajeva još nedostaju, jer je DP prihvaćen standard u operativnoj proceduri svih resektabilnih karcinoma papile Vateri [149].

Status limfnih čvorova

Vaterova ampula ima posebnu šemu limfne drenaže. Nasuprot tumorima pankreasa koji se difuzno šire limfnim putevima, tumori ampule teže da zahvate jednu grupu limfnih nodusa, čak i u uznapredovalom stadijumu bolesti.

Uključujući i japansku klasifikaciju, danas postoji konsenzus o obaveznoj disekciji koja se odnosi na: limfne čvorove koji okružuju prednju i zadnju stranu glave pankreasa (grupa 13 i 17), zajedničku hepatičnu arteriju (grupa 8), hepatoduodenalni ligament (grupa 12) i limfne čvorove uz desnu ivicu gornje mesenterične arterije (grupa 14). Do nedavno su para-aortalni nodusi (grupa 16) bili granični i obično nijedna resekcija nije preduzimana ako su ovi čvorovi bili pozitivni. Nodusi bliži gornjoj mezenteričnoj arteriji su takođe kritični jer oni dreniraju limfu direktno u paraaortalne noduse [25].



Slika 28. Učestalost invazije limfnih čvorova kod pacijenata sa karcinomom papile Vateri
T. Moriya et al.: Lymph node metastasis in ampullary cancer

Među bolesnicima sa invazivnim karcinomom, jedna od najvažnijih kliničkih stavki koja pospešuje preživljavanje je prisustvo ili odsustvo metastaza u limfnim čvorovima. Njihovo prisustvo je povezano sa srednjim preživljavanjem koje je manje od trećine preživljavanja bolesnika bez nodusnih metastaza. Sistematska disekcija limfnih čvorova u vreme operacije ampularnih tumora ne samo da predstavlja važnu prognostičku informaciju, već uveliko smanjuje rizik od lokalnog recidiva. Prisustvo tumora u limfnim nodusima utiče i na opredeljenje za adjuvantnu terapiju. Faktori povezani sa povećanim rizikom od regionalnih limfnih metastaza su: veličina tumora, dubina invazije p-T stadijum, nizak histološki gradus - G3, perineuralna i mikrovaskularna invazija. Sve dok rizik od limfne invazije raste sa T stadijumom, incidenca limfnih metastaza je veoma značajna čak i kod bolesnika sa T1stadijumom bolesti! Zato stav mora biti da su i bolesnici sa ranim invazivnim adenokarcinomom ampule Vateri pod visokim rizikom za nastajanje metastaza u limfnim čvorovima i nisu najbolje tretirani operacijom koja ne uključuje disekciju čvorova [131].

Beger i saradnici prikazuju visoku incidencu limfo nodalnih metastaza od 57- 60% kod pacijenata sa T3 i T4 karcinomom papile Vateri, dok je incidenca od 22% prikazana kod pacijenata sa T1-T2 bolešću. Predloženo je na osnovu ovoga, da je pankreasna invazija karcinoma papile (stadijumT3/T4) indirektni pokazatelj statusa regionalnih limfnih nodusa. Zato se D2 disekcija LN preporučuje u okviru duodenopankreatektomije kod ampularnih karcinoma [133]. U otkrivanju tumorske invazije u limfne čvorove, senzitivnost, specifičnost i preciznost EUZ-a iznose: 61%, 100% i 84%, u poređenju sa CT-om: 33%, 92% i 68% .

Petogodišnje preživljavanje kod pacijenata bez metastaza u limfnim čvorovima je oko 65%. Kod zahvatanja 1 limfnog čvora (pN1a) 5-godišnje preživljavanje je 40%, dok kod zahvatanja 2 i više limfnih čvorova (pN1b), 5-godišnje preživljavanje pada na 0% [133]. Barauskas u svojoj studiji nalazi da kod „ranih“ ampularnih karcinoma, koji zahvataju mukozu zajedničkog kanala ili mišić Odijevo sfinktera, nije bilo metastaza u LN, dok je invazija u submukozu duodenuma i dublje slojeve rezultirala incidencom zahvaćenosti LN od 63%. Broj pozitivnih nodusa u grupi nodusa uz gornju mezenteričnu arteriju je takođe rastao sa višim T stadijumom, što sugerise na put limfatičnog širenja od posteriornih pankreatikoduodenalnih nodusa kao gornjim mezenteričnim [132].

Uloga ekstenzivne limfadenektomije za ampularne karcinome je još uvek predmet debate. Neki autori su predložili da ekstenzivna limfadenektomija može popraviti prognozu za pacijente sa ovim tumorima. Nedavno, u velikoj prospektivnoj, randomiziranoj studiji, dizajniranoj da ispita mogući benefit ekstenzivne limfadenopatije u periampularnim neoplazmama, uključujući 62 pacijenta sa ampularnim karcinomom, slične stope 5-godišnjeg preživljavanja su nađene između standardne i ekstenzivne limfadenektomije (56% vs. 60%) [118]. U seriji Duffy-ja, koja je do sada prikazala najviše 5-godišnje preživljavanje (67,7%), niko od pacijenata nije podvrgnut ekstenzivnoj limfadenektomiji. Sa druge strane, u najvećoj seriji John Hopkinsa prisustvo metastaza u LN nije bilo od velikog statističkog značaja ($p=0,05$) i nije izgledalo, kao što je slučaj sa drugim prikazima, da je nezavisan prognostički faktor kada se poredi sa drugim varijablama. [131]

U našem istraživanju invazija tumora u limfne čvorove bila je češće prisutna u grupi sa DP u odnosu na LR (56,6%vs15,3%; $p=0,001$). U DP grupi bili su pacijenti kod kojih su potvrđeni tumori većeg promera, egzulcerisane forme, i uznapredovalog lokalnog stadijuma (T3/T4). Tokom DP resekcija u proseku su kod svakog pacijenta uklonjena 22 limfna nodusa (raspon 5-53).

U univarijantnoj Cox regresionoj analizi ukupnog preživljavanja pokazano je da su naši pacijenti kod kojih nije bila prisutna tumorska invazija u limfne noduse (pN0) značajno duže živeli u poređenju sa pacijentima sa limfonodalnom invazijom pN1 (75 vs 39 meseci; $p=0,000$).

U multivarijantnoj Cox regresionoj analizi pN stadijum predstavlja nezavisnu kliničko-patološku karakteristiku karcinoma papile u odnosu na ukupno preživljavanje.

Analizom 5-godišnjeg preživljavanja pacijenata kod kojih nije utvrđena tumorska invazija u limfne čvorove pN0 stadijum, nije bilo statistički značajne razlike među pacijentima tretiranim DP vs LR (72% vs 63%; $p=0,135$). Međutim, u N1 stadijumu, pacijenti sa DP su imali znatno duže 5-godišnje preživljavanje od pacijenata tretiranih LR (49% vs 25%; $p=0,010$).

Analizom rizika od nastanka recidiva bolesti, u N0 stadijumu nije bilo statistički značajne razlike u pojavi recidiva između dve ispitivane grupe (13,76% vs 5,55%), ali, u grupi sa

pozitivnim limfnim čvorovima- **N1**, recidiv se značajno češće javljao nakon LR (**75% vs 20%**) ($p=0,040$).

Perineuralna i vaskularna invazija

Kada u toku razvoja ampularnog adenokarcinoma dođe do perineuralne ili mikrovaskularne invazije prognoza je uvek pogoršana! I mikrovaskularna i perineuralna invazija snažno predviđaju povećan rizik od metastaza u limfnim čvorovima i lošije dugoročno preživljavanje.

U našem istraživanju perineuralna (32,5% vs 4,5%) i vaskularna invazija (41% vs 13,6%) je bila više zastupljena kod pacijenata sa DP u odnosu na LR grupu.

U multivarijantnoj analizi perineuralna i vaskularna invazija nije bila nezavisni prediktor dugoročnog preživljavanja. Nezavisne kliničko-patološke karakteristike pacijenata obolelih od ampularnog karcinoma, operisanih LR ili DP, bile su godine starosti, pT stadijum (T1/T2), stepen diferencijacije tumora (G2 i G3) i recidiv tumora.

Analizom ukupnog preživljavanja pacijenti sa perineuralnom invazijom su značajno kraće živeli od pacijenata bez prisutne perineuralne invazije (**31,11 meseci vs 66,84 meseci**; $p=0,000$).

Pacijenti sa izraženom perineuralnom invazijom imali su često u preostalom pankreasu dokazan IPMN.

Histološki subtip tumora (intestinalni vs pankreatiko bilijarni)

Još 1913. Outbridge je prvi ukazao da karcinom Vaterove papile može poticati od duodenalne mukoze koja prekriva ampulu, od epitela zajedničkog pankreatiko-bilijarnog kanala, ili epitela završnog segmenta pankreasnog ili bilijarnog kanala. Veliki napredak je napravljen 1994. od strane Kimure i saradnika koji su proučili 53 pacijenta sa karcinomom papile, i opisali histološke karakteristike tumora, koje su omogućile preciznu podelu na intestinalni i pankreatikobilijarni subtip [8].

Iz autopsija 576 kadavera Kimura i sar. uviđaju da je zajednički kanal ampule, u kome se mešaju žuč i pankreasni sok, predilekciono mesto za displazičnu transformaciju i da je većina pankreatikobilijarnih karcinoma udružena sa susednom pankreasnom intraduktalnom neoplazijom [8].

Danas se pažljivim bojenjem preparata ampularnih karcinoma citokeratinom (CK) i markerima apomucina mogu precizno diferencirati intestinalni od pankreatikobiliarnog epitela.

Pankreatiko-bilijarni subtip tumora ima značajno lošiju prognozu. Dokazano je da ovi tipovi tumora imaju agresivniji lokalni rast, izraženu perineuralnu difuziju i mnogo češću invaziju limfnih nodusa.

Međutim, veoma je interesantan podatak iz literature da nije utvrđeno bitnih razlika u dužini preživljavanja između intestinalnog i pankreatikobilijarnog subtipa adenokarcinoma u nemačkim [44], nasuprot francuskim serijama [30].

Zbog nedovoljnog broja podataka o intestinalnom i pankreatiko bilijarnom subtipu karcinoma kod naših ispitivanih pacijenata nismo analizirali uticaj ovih subtipova tumora na preživljavanje i pojavu recidiva u našoj studiji.

Vrsta resekcione procedure - DP / PPDP vs LR

Hirurško lečenje karcinoma Vaterove papile počinje krajem XIX i početkom XXveka.

William Stewart Halsted je izveo prvu lokalnu resekciju ampularnog karcinoma 1898.godine. Nemački hirurzi Wolter Kausch i Georg Hirschel su nešto kasnije, (1912. i 1914.g) uradili pankreatikoduodenektomiju za ampularni karcinom. Allen O. Whipple je prvi američki hirurg koji je izveo pankreatikoduodenektomiju kod ampularnog karcinoma. Od ovih početnih izveštaja, lečenje tumora ampule je ostalo u neku ruku kontraverzno. Dok je endoskopsko uklanjanje benignih lezija izvodljivo i povezano sa dobrim rezultatima, maligne lezije izričito zahtevaju hirurški tretman. Kada je indikovana hirurgija, neki hirurzi dozvoljavaju lokalnu resekciju izabranih ampularnih neoplazmi dok drugi podržavaju rutinsku pankreatikoduodenektomiju.

Princip izvođenja DP za potvrđene karcinome papile Vateri je savetovan još od 1970. godine, iako do tada ova procedura nikada nije bila poređena sa lokalnom ampularnom resekcijom u kontrolisanim prospektivnim studijama.

Ampularni kancer ima najbolju stopu resektabilnosti i najbolju prognozu od svih periampularnih kancera. Ovo se objašnjava njegovim ranim kliničkim ispoljavanjem i razlikom u biološkoj agresivnosti u poređenju sa pankreasnim adenokarcinomom. Karcinom ampule pokazuje razlike u makroskopskom šablonu rasta, nisku frekvenciju lokalne infiltracije, vaskularne i perineuralne invazije, u poređenju sa pankreasnim adenokarcinomom. Šira upotreba rutinske endoskopije, endoskopskog UZ i ERCP, poslednjih godina je takođe doprinela ranijoj dijagnozi tumora. Neizvesnost dobijanja precizne preoperativne dijagnoze i stepena maligniteta su primorali hirurge da sve ampularne neoplazme smatraju potencijalno malignim i da ih leče duodenopankreatektomijom, naglašavajući ključni značaj adekvatne disekcije limfnih nodusa. Ukoliko karcinom nije reseciran, većina ovih pacijanata umire unutar dve godine. Sve veći broj prikaza lokalne resekcije ampularnih karcinoma, iako u glavnom epizodičnih, pokazuje da ukoliko je pacijent grupisan na osnovu T i N klasifikacije, stope preživljavanja u podgrupama dobro diferentovanih (G1/2) i u ranim stadijumima bolesti, bez perineuralne invazije, mogu biti jednake onima u DP. [146]

Kontroverza ostaje oko pT1 - G3 lezija, koje se ne mogu svaki put otkriti ex tempore biopsijama!

LR nije mutilantna operacija, prezervira organe, jeftinija je, kraće traje, iziskuje manje gubitke krvi i praćena je manjim morbiditetom i mortalitetom u odnosu na DP. Primenjeno na mlađu uzrastnu grupu, znatno manje pogoršan kvalitet života se takođe mora uzeti kao prednost lokalne resekcije. Ako se hirurg za vreme izvođenja LR suoči sa nalazom da se tumor znatno širi u pankreas procedura može biti konvertovana u DP [148] Po nekim autorima, sa onkološke tačke gledista, LR je ograničavajuća procedura za većinu karcinoma papile. Metastaze u limfnim čvorovima mogu biti nađene u 30-50% pacijenta. Mnogi tumori su većeg promera i tehnički nisu podesni za široku lokalnu resekciju. Ovaj potencijalno izlečiv malignitet bi trebalo najpre da bude tretiran DP dok bi LR bila moguća u tretmanima veoma malih tumora i u tretmanu starijih, visokorizičnih pacijenata. Kako se mortalitet kod DP postepeno snižavao, čak i kod starijih pacijenata,

najbolji argument za ograničavanje hirurgije na lokalnu resekciju je postao diskutabilan [148].

U našoj studiji, pacijenti kod kojih je u ranom stadijumu T1/T2 sprovedena DP živeli su duže od pacijenata sa LR (76,35 vs 74,21 meseci) ali ova razlika nije bila statistički značajna ($p=0,154$)

U multivarijantnoj Cox regresionoj analizi ukupnog preživljavanja za karcinom papile Vateri vrsta operativne procedure nije bila nezavisan faktor dugoročnog preživljavanja.

Nakon DP recidiv je potvrđen kod 4,0% pacijenta u stadijumu T1/T2, a kod 23,07% pacijenata posle LR, što je statistički značajno ($p=0,022$).

Postoje jasni kriterijumi za izbor pacijenata koji će biti tretirani DP, dok su indikacije za LR predmet debate koja traje čitav jedan vek. Mnogi autori predlažu specifične kriterijume za identifikaciju bolesnika koji mogu biti lečeni LR. Praktično, LR se predlaže kao metoda izbora kod ampularnih lezija promera manjeg od 2-3cm; kod adenoma sa teškom displazijom ili kancerom niskog rizika u viloznom adenomu; u slučaju postojanja karcinoma in situ (Tis); adenokarcinoma u stadijumu pT1N0M0/G1-G2; starijih pacijenata sa pratećim hroničnim bolestima srca, pluća, bubrega, koji su zbog toga visoko rizični za ekstenzivne operacije kakava je DP; kod bolesnika koji odbijaju DP. Beger i sar. dozvoljavaju lokalnu resekciju uz obavezno uklanjanje limfnih nodusa prednje i zadnje strane glave pankreasa i supraduodenalnih nodusa. [133]

Do pre 15 godina DP je bila povezana sa stopama mortaliteta i preko 20%. Razvojem hirurške tehnike i postoperativnog monitoringa danas je mortalitet u velikim centrima 2-5%. Rezultati naše studije pokazuju bolnički mortalitet nakon DP od 9%, a nakon LR 0%. Uprkos značajno redukovanom mortalitetu postoperativne komplikacije nakon DP ostaju i dalje visoke i njihova incidenca je do 45%. U našoj studiji, postoperativne komplikacije su iznosile 33,7% nakon DP, što je bilo značajno više nego kod LR 7,7%; ($p=0.009$).

Status resekcioni margina

Pozitivna hirurška margina u našem istraživanju bila je češće prisutna nakon LR (15,3%) nego nakon DP (12,0%), i razlika nije bila statistički značajna ($p=0.841$). Operisani bolesnici bez tumorske invazije na resekcionoj margini- R0 imali su značajno duže preživljavanje nego pacijenti kod kojih je histološki potvrđena tumorska infiltracija na liniji resekcije R1 (61,59 vs 31,38 mesec; $p=0,001$). U multivarijantnoj analizi status resekcioni margina nije bio nezavisni prediktor ukupnog preživljavanja.

Poređenjem dužine preživljavanja pacijenata sa R1 resekcijom između dve operative procedure DP i LR (45,67 vs 38,91 meseci; $p=0,786$), nije bilo značajne razlike.

Analizom pojave recidiva kod pacijenata sa pozitivnim resekcionim marginama, utvrđeno je da se recidiv značajno češće javljao kod pacijenata nakon LR (75% vs 20%).

Logistička regresiona analiza je pokazala da je pozitivan status resekcioni margina R1 povezan 3.083 puta povećanim rizikom za ponovni nastanak bolesti kod LR u pređenju sa DP (Tabela 7).

Volumen nadoknade izgubljene krvi i dužina operacije

Intraoperativni gubitak krvi reflektuje teškoće na koje se nailazi tokom operacije (infiltracija krvnih sudova, otežano izvođenje retroperitonealne limfadenektomije, gojaznost bolesnika, hirurška tehnika i sl). Zbog toga hirurški rad zahteva preciznu operativnu tehniku i adekvatnu intraoperativnu hemostazu.

Pretpostavka je da ekstenzivan gubitak krvi, koji je moguć nakon DP, dovodi do ishemije i otežanog zarastanja pankreasne anastomoze. Agresivna intraoperativna nadoknada volumena dovodi do edema tkiva u predelu anastomoze što može dovesti do okluzije glavnog kanala pankreasa ili "prosecanja" tkiva šavovima [82]. Sa druge strane, količina krvi koja se nadoknađuje zavisi od preoperativne vrednosti hemoglobina, intraoperativnih i postoperativnih gubitaka. Veliki gubitak krvi za vreme operacije može zahtevati dodatne manipulacije sa tumorom, koje mogu dovesti do utiskivanja tumorskih ćelija u krv, njihovog rasejavanja i predisponiranja ranom recidivu. Ekscesivni gubitak

krvi je praćen povećanjem nivoa interleukina 1 i 6 kao i tumor nekrotizujućeg faktora (TNF) zbog intraoperativnih epizoda hipotenzije, koje mogu povećati rizik za rani postoperativni mortalitet [97]. Nedostatak značajne povezanosti ozbiljnih postoperativnih komplikacija i intraoperativnog gubitka krvi većeg od 2000ml se objašnjava time da se negativan efekat ekscesivnog gubitka krvi ispoljava kasnije i da ga je teško primetiti u ranom postoperativnom periodu. Mehanizam štetnog delovanja transfuzije je verovatno povezan sa oslabljenim imunitetom i pojačanom inflamacijom, koje dovode do ponovnog rasta tumora i nastanka recidiva. Pokazano je da, i ako je uticaj ekscesivnog gubitka krvi na preživljavanje znatno veći u poređenju sa transfuzijom eritrocita, procenat preživljavanja može biti povećan izbegavanjem transfuzije eritrocita. Naime, procenat preživljavanja je bolji kod bolesnika bez transfuzije nego kod transfundovanih bolesnika, ako je intraoperativni gubitak krvi bio 2000ml ili veći. Osim precizne hirurške tehnike neophodna je i adekvatna preoperativna korekcija anemije, s obzirom da je pokazano da preoperativna transfuzija nema ni približno štetan efekat kao intra i neposredno postoperativna.

U našoj studiji, prosečan gubitak krvi bio je viši među bolesnicima kojima je urađena DP-680ml, dok se pri LR gubi prosečno oko 360ml.

Cameron i sar. su primetili da su pacijenti koji su primili više od 2 jedinice krvi perioperativno, nakon resekcije ampularnog kancera, imali značajno lošiju prognozu, što je potvrdilo da je transfuzija nezavisan prognostički faktor [131].

Veći gubici krvi i intraoperativna transfuzija krvi koreliraju sa povećanim rizikom za nastanak infektivnih komplikacija i verovatno češće reicidive nakon onkološke hirurgije. Čak i upotreba autologne transfuzije sa produženim vremenom čuvanja može imati štetne efekte, s obzirom da se oslobađaju toksični medijatori (histamin, PAI-1, mijeloperoksidaza, i dr.) iz leukocita i trombocita za vreme skladištenja dužeg od 2 nedelje. Upotrebom filtriranih krvnih produkata kojom se dobija krv koja je osiromašena leukocitima, može se značajno smanjiti procenat postoperativnih infektivnih komplikacija [100].

Negativni uticaj transfuzije može u velikoj meri biti rezultat i povezanosti sa drugim prognostičkim kategorijama, obzirom da su transfundovani pacijenti često oni koji se prezentuju u lošijem stanju, sa uznapredovalom i brzo širećom bolešću i podvrgavaju se složenijoj operaciji. Randomizirane prospektivne studije, koje obuhvataju veći broj problema na koje se nailazi tokom operacije, i dobro definisan protokol transfuzije, će ubuduće rasvetliti ovu temu.

Kao što je očekivano, i u našoj studiji, operativno vreme je bilo duže kod DP (340minuta) u poređenju sa LR (170min.)

Poslednjih godina značajno je skraćeno vreme trajanja DP, sa 450 min na današnjih 340 i kraće, što postaje još jedan argument za izvođenje rutinske duodenopankreatektomije.

Postoperativne komplikacije

Pankreasna fistula

Morbiditet i mortalitet su još uvek nezaobilazne pojave u hirurgiji karcinoma papile i najčešće su udruženi sa pojavom pankreasne fistule. Ishemija i fokalni pankreatitis su potencijalni mehanizmi za razvoj fistule [81,82]. Izlivanje pankreasnog soka u ranom postoperativnom periodu nakon DP dešava se iz više razloga. Potiče ili iz glavnog pankreasnog kanala ili iz parenhima žlezde (sabirni kanalići). Parenhimatozno curenje nastaje ili sa resekcione površine pankreasa (najčešće rascep površine pankreasa šavovima) ili transparenhimatozno, kada se oslobađa eksudat sa visokom koncentracijom amilaza, sličan pankreasnom ascitu [82,84,88]. Prvog postoperativnog dana na koncentraciju amilaza u drenu može uticati i činjenica da li se na kraju operacije ispira trbušna duplja, jer u svakom slučaju tokom operacije dolazi do manjeg ili većeg izlivanja pankreasnog soka u trbuh [83]. Nije uvek jednostavno napraviti diferencijaciju između parenhimatoznog i anastomotičnog izlivanja pankreasnog soka kod pankreatiko-jejuno anastomoze tipa “duct to mucosa”, naročito u ranom postoperativnom periodu. Parenhimatozno curenje se prepoznaje po konstantno visokim vrednostima amilaza u drenovima bez ekstravazacije kontrasta prilikom izvođenja fistulografije. Ovakvo curenje najčešće spontano prestane bez dodatnih intervencija. Kod anastomotičnog curenja

postoji ekstravazacija kontrasta u nivou PJA i nema tendencije brzog spontanog saniranja[128].

Popuštanje pankreasne anastomoze nakon DP je uvek praćeno ozbiljnim komplikacijama, pre svega krvarenjem i formiranjem inficiranih peritonealnih kolekcija [87]. Faktori koji mogu uticati na ishod bilo koje pankreasne anastomoze su oni u vezi sa pankreasom, samom operacijom, i faktori koji su u vezi sa bolesnikom. Pankreasni faktori su kvalitet tkiva, vaskularizacija presečenog ostatka pankreasa, promer Wirsungovog kanala i pankreasna sekrecija. Operativni faktori uključuju vreme trajanja operacije, gubitak krvi, tip anastomoze, stentovanje anastomoze. Faktori koji se odnose na bolesnika su starost, vrednosti bilirubina, i postojanje pridruženih bolesti. Od ovih faktora su se kvalitet pankreasa, promer pankreasnog kanala, vaskularizacija preostalog pankreasa, i količina pankreasne sekrecije, izdvojili kao najvažniji [88,109].

Među bolesnicima sa pankreatikoduodenektomijom incidenca od pankreasne fistule je viša kod pacijenata koji imaju adenom papile Vateri nego kod onih sa adenokarcinomom. I tumori koji u svom rastu nisu doveli do infiltracije pankreasa (stadijum T1/T 2) imaju visok nivo pankreasnih fistula. Kod tih bolesnika fistula na nivou PJA je povezana sa većom incidencom „mekih“ žlezda i malim promerom otvora pankreasnog kanala.

U našoj studiji pankreasna fistula se javila kod 26(31,3%) pacijenata nakon DP. Kada je dolazilo do konzervativnog saniranja, fistula se zatvarala u srednjem intervalu od 33 dana (raspon 23 do 66 dana).

Postoperativno krvarenje

Postoperativno krvarenje se javlja u 3-13% bolesnika posle duodenopankreatektomije [119,120]. Mora se izdiferencirati abdominalno od gastrointestinalnog (intraluminalnog) krvavljenja i rano od kasnog postoperativnog krvavljenja [85]. Rano krvavljenje (unutar 24h-48h od operacije) je obično posledica neadekvatno učinjene hemostaze na operaciji, spada ligature (zahtevaju hitnu relaparotomiju), ili krvavljenja sa anastomoze (inicijalno konzervativni tretman). Nastanak stres ulkusa (izuzetno redak nakon DP) se može sprečiti preventivnom upotrebom inhibitora gastrične sekrecije. Ako nastane, može se tretirati medikamentozno ili endoskopski. Krvavljenje iz ranjave površine retroperitoneuma

takođe može biti uzrok ranog postoperativnog krvavljenja, često kao posledica postojeće koagulopatije. Poremećaji koagulacije se često mogu javiti kod ikteričnih bolesnika. Ako je bilirubin iznad 104 mmol/L, postoji značajan rizik za postoperativno krvavljenje [100,102]. Ovo nameće pitanje neophodnosti preoperativne bilijarne drenaže. Sewnath i sar. smatraju da ne postoji značajna razlika u mortalitetu između bolesnika kojima je urađena perkutana bilijarna drenaža (PBD) i onih koji su operisani bez prethodne PBD [99]. Ukupan procenat komplikacija je veći kod bolesnika sa PBD-om, kao i dužina boravka u bolnici. Zaključak je da PBD nema nikakve prednosti. Saleh i sar. 2002.godine u svojoj meta analizi navode da ne postoje ni korisni ali ni štetni efekti PBD kada je u pitanju prognoza operisanih bolesnika [98]. Uloga PBD kod bolesnika sa bilijarnom obstrukcijom, kod kojih treba uraditi DP je i dalje predmet diskusije. Uprkos ovome, kako u Sjedinjenim Američnim Državama tako i u Evropi, najveći broj ikteričnih bolesnika kada prvi put dođu kod hirurga već imaju plasiran bilijarni stent.

Za razliku od ranog krvavljenja kasno krvavljenje (1-3 nedelje od operacije) najčešće nastaje usled popuštanja pankreasne anastomoze sa posledičnom erozijom retroperitonealnih krvnih sudova [97]. Mortalitet je tada značajno raste na 20% do 58% [100]. Pseudoaneurizma je, takođe, jedan od mogućih uzroka kasnog krvavljenja. Dijagnostika uključuje endoskopiju kako bi isključili intraluminalni izvor krvavljenja, i kontrastni CT kako bi se evidentiralo prisustvo slobodne tečnosti u trbuhu. U obzir dolazi i selektivna angiografija ako se izvor krvavljenja ne može identifikovati endoskopski. Krvavljenje sa pankreasne anastomoze predstavlja poseban problem. Rešava se ili pažljivim dodavanjem šavova na anastomozu ili kompletiranjem pankreatektomije. Najbolja prevencija kasnog krvavljenja su: rana dijagnoza i uspešna drenaža sekrecije sa mesta anastomoze; tretman kasno formiranog abscesa CT vođenom drenažom i ispiranjem; reintervencija sa ispiranjem i drenažom kod svih bolesnika sa difuznim peritonitisom [85]. Neki autori preporučuju prekrivanje ogoljenih krvnih sudova omentumom ili ligamentom teres [86]. Prešivanje gastroduodenalne arterije umesto ligiranja i prezervacija patrljka krvnog suda ne manjeg od 1cm su preporučljivi u cilju izbegavanja mogućnosti spadanja ligature u prisustvu lokalne infekcije, kao i kateter embolizacije gastroduodenalne arterije u slučaju kasnog krvavljenja.

Angiografija i interventna hemostaza su poželjnije u odnosu na otvorenu hirurgiju kod kardiovaskularno stabilnih bolesnika. Hirurgija je, kod kasnih septičnih krvavljenja, praćena visokim mortalitetom i trebalo bi da bude rezervisana samo za bolesnike u hemoragičnom šoku ili za slučajeve neuspele embolizacije.

U našoj studiji krvarenje je viđeno kod 13 pacijenata (15,7%) nakon DP. Kod 2 pacijenta desila su se rana krvarenja sa patrljka pankreasa u nivou PJA. Kod jednog od njih javila se obilna, sveža melena, a kod drugog je odmah primećena teško korigovana anemija koja se i uz transfuziju pogoršavala. U neposrednom postoperativnom toku, kod oba pacijenta, učinjena je totalizacija preostalog pankreasa i oni su intenzivnim lečenjem preživeli. Prvi je otpušten kući 21. dana, a drugi pacijent 31. dana.

Kod 7 pacijenata, došlo je do krvarenja nakon četvrtog postoperativnog dana, iz krvnih sudova u blizini PJA, erodiranih pankreasnim sokom. Ovi pacijenti su reoperisani, urađena je revizija hemostaze uz nadoknadu izgubljene krvi i postoperativno intenzivno lečenje, i oni su preživeli. Kod 4 pacijenta krvarenja su se javila krajem druge nedelje od operacije. Prethodno su formirane inficirane kolekcije koje nisu uspešno konzervativno sanirane i po podacima iz operativne liste kod ovih pacijenta je postojalo krvarenje“ iz retroperitoneuma na mestu inficirane kolekcije“. Na reoperaciji je učinjena evakuacija inficirane kolekcije, hemostaza i redrenaža.

Kod pacijenata kod kojih je sprovedena LR nije bilo značajnijeg krvarenja koje bi zahtevalo reoperaciju.

Intraabdominalni absces

Intraabdominalni abscesi su viđeni kod 15 (18%) pacijenata nakon DP. Opasnost produbljivanja sistemske inflamacije primorala je da se kod 7 pacijenata učini reoperacija, evakuacija abscesa (postavljenog uvek nadmezokolično), lavaža i kontaktna drenaža. Kod 6 pacijenata, gde se radilo o manjim, ograničenim inficiranim kolekcijama, ali refrakternim na konzervativno lečenje, sproveden je tretman interventnim radiološkim procedurama. Pod kontrolom UZ ili ređe CT, perkutano su plasirani drenažni kateteri 8 Fr, koji su postproceduralno redovno ispirani, i došlo je do sanacije. Kod 2 pacijenta

izmenom antibiotske terapije, na osnovu antibiograma iz kultura izolovanih iz drenova, i redovnim ispiranjem prethodno korigovanih pozicija drenova (pod kontrolom UZ), postignuta je sanacija bez ponovne operacije.

U grupi pacijenata lečenih LR nije bilo pojave abscesa u postoperativnom toku.

Za pacijente sa hemoragijom ili intraabdominalnim infekcijama srednje vreme boravka je bilo 40- 45dana. Starost pacijenata je najčešće iznad 70 godina, dugotrajna preoperativna hipebilirubinemija i prethodne drenažne procedure, značajno su korelirali sa ovim komplikacijama.

Bilijarna fistula

Bilijarna fistula se javila kod 3 (3,6%) naših pacijenta nakon DP. Kod 2 pacijenta, u kliničkom toku bolesti, nije se prethodno razvila značajnija dilatacija holecistusa, što je svakako doprinelo insuficijenciji anastomoze i pojavi fistule. U svim slučajevima nije bilo potrebe za reintervencijom, i sve bilijarne fistule su se sanirale produženom drenažom u intervalu od 23 do 25 dana. Nisu se komplikovale abdominalnim infekcijama. Kod pacijenata sa LR bilijarna fistula je postojala kod 2 (7,7%) pacijenta. Po podacima iz operativne liste jedna od ovih anastomoza nije bila rasterećena T drenažom, što je moglo doprineti pojavi fistule. I ove fistule su se spontano zatvorile u periodu do tri-četiri sedmice, uz produženu kontaktnu drenažu, korekciju elektrolita i antibiotsku protekciju.

Odloženo gastrično pražnjenje (OGP)

Ako se uzme u obzir opadajući trend nastanka pankreasne fistule, OGP postaje značajan uzrok specifičnog morbiditeta nakon DP [94,96]. Incidenca ove komplikacije u literaturi varira od 8% do 45% [95]. Ovako širok raspon je najverovatnije uzrokovan različitim definicijama koje se koriste. Prihvatajući postojeću „fast track“ hirurgiju i skraćeni period hospitalizacije, promenjena definicija OGP glasi „neophodnost držanja nazogastrične sonde duže od 10. postoperativnog dana, ili nemogućnost tolerisanja čvrste hrane duže od 8. postoperativnog dana“. Ranije je ovo stanje pripisivano prezervaciji pilorusa.

Pretpostavlja se da patogeneza OGP uključuje nekoliko faktora kao što su ekstenzivna retroperitonealna limfadenektomija, lokalna ishemija antruma, odsustvo duodenalnog motilina (hormona koji je primarno lokalizovan u enterohromafinim ćelijama duodenuma i proksimalnom jejunumu), i želudačna disritmija koja sekundarno nastaje kod komplikacija kao što je pankreasna fistula nakon DP. Postoji nekoliko studija koje su upoređivale klasičnu DP i PPDP. I dok tri studije nisu pokazale statistički značajnu različitost, tri su bile u prilog PPDP, dok je u dve studije bio manji procenat OGP nakon klasične DP [86,94,119]. Može se zaključiti da nijedna od navedenih procedura nema prednost. Sa druge strane, postoperativne komplikacije kao i ekstenzivna radikalna hirurgija značajno povećavaju procenat OGP [91,94]. Horstmann i sar. su pokazali da je procenat OGP kod bolesnika bez postoperativnih komplikacija 1%, dok raste od 28%-43% u prisustvu umerenih a naročito ozbiljnih komplikacija [151].

Takođe se opisuje mehanički uzrok OGP koji je u vezi sa načinom rekonstrukcije gastrointestinalnog trakta, i može dovesti do prolazne torzije ili angulacije duodenojejuno anastomoze. Postoji pretpostavka da retrokolična rekonstrukcija uz korišćenje jedne vijuge za sve tri anastomoze može biti odgovorna za nastanak OGP. Postoperativna gastropareza dovodi do privremene dilatacije želuca, koja potencijalno može izazvati angulaciju anastomoze s obzirom da je relativno fiksirana u svojoj retrokoličnoj poziciji. Blizina duodenojejunalne anastomoze i PJA takođe pogoduje nastanku OGP u slučaju male dehiscencije PJA ili prolaznog postoperativnog pankreatitisa na ostatku pankreasa. Uvođenjem antekolične rekonstrukcije, incidenca OGP je opala sa 28% na 12%.

Iako najveći procenat OGP prolazi spontano, ono još uvek predstavlja problem za bolesnike u postoperativnom toku s obzirom da zahteva produženo držanje nazogastrične sonde, produžava boravak u bolnici i povećava cenu lečenja. Yeo i sar. su pokazali da se procenat OGP nakon DP može smanjiti za više od 37% intravenskom upotrebom eritromicina, motilinskog agoniste, koji se vezuje za motilinske receptore i započinje fazu 3 aktivnosti interdigestivnog migratornog motornog kompleksa [90]. Ali, ako ove mere ne dovedu do poboljšanja, uvek moramo misliti na postojanje pratećih intraabdominalnih komplikacija, s obzirom da ono može biti posledica popuštanja jedne od anastomoza.

Tretman se dakle sastoji u nazogastričnoj dekompresiji, nutritivnoj potpori, i aktivnom praćenju bolesnika.

Nakon DP, 14 (16,8%) naših operisanih bolesnika, imalo je odloženo gastrično pražnjenje (OGP). Ovaj broj bolesnika odgovara podacima drugih autora. Kod pacijenata sa OGP postojala je dugotrajna produkcija staznog sadržaja na želudačnu sondu (duže od 10 dana), iako je crevna peristaltika bila uspostavljena. Ako je sonda bila prethodno odstranjena uporno povraćanje staznog sadržaja i nakon deset dana iziskivalo je ponovno plasiranje nazogastrične sonde. Kod svih pacijenata bila je sprovedena PPDP a piloro-jejuno anastomoza je pozicionirana antekolično. Nije bilo drugih komplikacija koje bi bile odgovorne za ovo stanje. Objašnjenje mozda leži u ekstenzivnosti same procedure kakva je DP. Želudačna pasaža kod ovih pacijenata je ponovo uspostavljena davanjem Eritromicina i produženom dekompresijom nazogastričnom sondom.

U studiji Wintera i Camerona , na seriji od 450 bolesnika, zaključeno je da morbiditet u toku pankreatikoduodenektomije i lokalne resekcije nije bio statistički različit (52.2% nasuprot 33.3%) [131].

U istraživanju Kleina prikazana je stopa komplikacija u grupi lokalnih resekcija od 22% [149]. Za duodenopankreatektomiju morbiditet je bio 35%.

Di Georgio navodi da su se specifične postoperativne komplikacije, koje su bile u vezi sa DP, sretale kod 34,3%. Opšti postoperativni morbiditet bio je manje prisutan kod pacijenata gde je primenjena LR, ali to nije bilo i statistički značajno (LR=8% i PD=17%) [135].

Feng u studiji iz 2012.godine nalazi opšti morbiditet nakon DP kod 30% pacijenata, a nakon LR kod 8% operisanih zbog karcinoma papile Vateri [143].

Opšti morbiditet

U našoj ispitivanoj grupi opšti morbiditet je bio zastupljen kod 33,7% bolesnika nakon izvodjenja DP, a kod 7,7% nakon LR .

Kod 14 pacijenata došlo je do infekcije operativne rane koja je upornom toaletom sanirana. Kod 6 pacijenata rana je dehiscirala i neophodna je bila sekundarna sutura. Kod tri starija pacijenta u postoperativnom toku razvila se pneumonia. Dva pacijenta su postoperativno lečena sa znacima plućnog embolizma. Kod 5 pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (HOBP) postoperativni tok je bio produžen zbog respiratorne slabosti. Dvoje od ovih pacijenata je lečenje nastavilo na Institutu za plućne bolesti KCS. Limfno curenje je postojalo kod dvoje pacijenata i kod njih je došlo do spontane sanacije dijetetskim režimom i produženom drenažom. Sedam bolesnika je lečeno zbog izražene urinarne infekcije, a pet zbog produbljene bubrežne insuficijencije (bolesnici sa prisutnom bubrežnom bolešću i pre operacije). Devet bolesnika zahtevalo je neprekidni kardiološki nadzor zbog srčane slabosti nakon operacije. Radilo se o hroničnim srčanim bolesnicima.

Mortalitet

Do pre 20 godina DP je bila povezana sa stopama mortaliteta od 20% do 30%. Usavršavanjem hirurške tehnike i postoperativnog monitoringa danas je mortalitet u velikim centrima 2-5%.

Zanimljivo je zapažanje Di Georgia da je mortalitet kod pacijenata koji su podvrgnuti DP pre 1992.godine bio 23%, a kod pacijenata operisanih nakon 2000. godine je bio 0%. Za pacijente koji su podvrgnuti LR smrtnost u njegovoj studiji je bila 3,0% [135].

Klempnauer u studiji koja je trajala od 1971. do 1995. godine nalazi da je bolnički mortalitet iznosio 9,6% u prvoj dekadi. Međutim, u poslednjoj dekadi mortalitet pada na 5,6%. Najčešći razlozi smrti su bili sepsa i MOF kod svih, osim kod jednog pacijenta koji je umro zbog masivnog krvarenja. Osnovni uzrok je bila insuficijencija pankreasne anastomoze [147].

Prikaz intrahospitalnog mortaliteta naših bolesnika

Rezultati naše studije pokazuju bolnički mortalitet nakon DP od 9% , a nakon LR 0%.

1. Muškarac, 76 godina, kod kojeg je urađena DP.

Histološki nalaz : adenokarcinom T2N1(2/16) L1V1R0. Operaciju je radio iskusan hirurrg i nije bilo hirurških komplikacija. U ličnoj anamnezi postojao je značajan komorbiditet: arterijska hipertenzija, angina pektoris, tahiaritmija, kardiomiopatija, status post CVI. Preoperativno je bio ocenjen od strane kardiloga kao kardiorespiratorno kompenzovan, i dobio dozvolu za operaciju. Postoperativno stanje komplikovano je znacima srčane insuficijencije i tahiaritmije koje se nisu mogle korigovati i 9. postoperativnog dana dolazi do letalnog egzitusa.

2. Muškarac, 73 godine, sprovedena je PPDP.

Konačna histologija: adenokarcinom T2N1(2/23) L1V1 Pan In I et II R0. Postoperativni tok komplikovan pankreasnom fistulom, tako da je pacijent dva puta reoperisan. Prvi put je učinjena „totalizacija pankreasa“ a potom još jedna operacija zbog krvarenja “iz retroperitoneuma“ kada je uradjena hemostaza. Pacijent je preminuo 26. postoperativnog dana sa znacima sepe.

3. Muškarac, 84 godine, sprovedena je PPDP.

Adenokarcinom papille Vateri, T3N1(2/20)L1V1. Petog postoperativnog dana dolazi do razvoja respiratorne insuficijencije, svakodnevna toaleta traheo-bronhijalnog stabla, stanje sanirano. Nije bilo znakova pankreasne fistule, amilaze iz drenova u referentnim vrednostima. Dvanaestog postoperativnog dana dolazi do renalne insuficijencije sa progresivnom oligurijom i porastom azotnih materija, a 13. dana pacijent razvija akutni infarkt miokarda i srčanu insuficijenciju. Petnaestog dana dolazi do letalnog egzitusa.

4. Muškarac, 59 godina. Urađena je PPDP.

Histološki nalaz: Adenokarcinom papile Vateri T2 N1 (5/20)L1V0 G2R0

Rano se manifestovala pankreasna fistula koja je dovela do infekcije i krvarenja. Reoperisan je 5. postoperativnog dana kada je urađena revizija hemostaze, dodati šavovi na PJA anastmozu i redrenaža, ali se stanje pogoršavalo i 8. postoperativnog dana nastupio je letalni ishod.

5. Muškarac, 80 godina. Urađena je LR.

Patohistološki: adenokarcinom T1N0M0L0V1R0. Prateće bolesti bile su dilatativna kardiomiopatija, arterijska hipertenzija i tri infarkta miokarda u ličnoj anamnezi. Preoperativne vrednosti bilirubina 400mmol/l. Nije bilo hirurških komplikacija postoperativno. Od drugog postoperativnog dana dolazi do razvoja srčane insuficijencije i somnolencije, a četvrtog postoperativnog dana pacijent umire.

6. Muškarac, 70 godina, sprovedena je PPDP.

Histološki nalaz : Adenokarcinom papile, intestinalni tip, T1N1(1/20)L1V1G1R0. Preoperativno lečen zbog srčane slabosti. Prvi postoperativni dan infarkt miokarda. Sve vreme pod kontrolom kardiologa. Nije bilo hirurških komplikacija. Međutim, osamnaestog postoperativnog dana, nastupa letalni egzitus zbog reinfarkta miokarda, koji je nastupio na odeljenju, pred otpust iz bolnice.

7. Žena, 65 godina. U ličnoj anamnezi podatak da je operisana zbog karcinoma dojke sedam godina ranije, a tri godine nakon ove operacije, ponovo je operisana zbog karcinoma PVU. Sprovedena je PPDP. Histološki nalaz: Adenokarcinom papile Vateri T2N0(0/21)L1V1G2R0. U ranom postoperativnom toku razvila se pankreasna fistula koja je bezuspešno konzervativno tretirana. Dolazi do razvoja intraperitonealnog abscesa, septičnog stanja i 36. dana nastaje “masivna hematemeza i rektoragija“ koje se završavaju letalno.

8. Muškarac, 72 godine, sprovedena je PPDP.

Histološki nalaz: Adenokarcinom papile Vateri T2N1(5/21)L1V1G2R1. Nije bilo značajnijih bolesti u ličnoj anamnezi. Postoperativno dolazi do razvoja pankreasne fistule, septičnog stanja i 29. Postoperativnog dana nastupa letalni ishod.

9. Žena, 64 godine, kod koje je učinjena PPDP.

Opterećena značajnim komorbiditetom: apsolutna aritmija, arterijska hipertenzija, kompenzovana kardiomiopatija. Dvadeset godina ranije imala je infarkt miokarda. Definitivni patohistološki nalaz: adenokarcinom papile T2N0(0/12) L0 V0 R0 G1, udružena patologija je i Fokalna duktalna mucinozna hiperplazija – Pan In I. U postoperativnom toku razvija se infekcija rane, sprovedena je uporna toaleta. Nije bilo drugih komplikacija. Dvadeset i prvog dana, u lokalnoj anesteziji, učinjena je sekundarna sutura rane koja je prethodno dehiscirala nakon dugotrajne infekcije. Sutradan, dvadeset i drugog postoperativnog dana, pacijentkinja umire sa znacima srčanog popuštanja.

Recidiv bolesti

Uprkos visokoj stopi resektabilnosti i povoljnom biološkom ponašanju, po prikazu iz literature, približno 40% ukupno operisanih ampularnih karcinoma recidivira [131].

Kada se analizira ponovna pojava bolesti nakon LR, različite studije prikazuju stope recidiva od 25 do 45%, u intervalu od 16 do 35 meseci [64,135,141].

Analizom kliničkog toka maligniteta, značajni prediktori recidiviranja tumora su: metastaze u limfnim čvorovima, perineuralna invazija i infiltracija mukoze duž završnog žučnog kanala ili pankreasnog kanala. Interesantno je da ovi faktori rizika nekada nisu povezani sa veličinom tumora, histološkim gradusom ili morfologijom primarnog tumora, iako je pTis karcinom ili pT1 karcinom veličine $\leq 1\text{cm}$, najmanje povezan sa rizikom za nastanak recidiva. Kada je u pitanju endoskopska resekcija, stopa recidiviranja nakon ovakvih procedura je još veća. Iz ovih razloga, mnogi preporučuju ograničenu endoskopsku resekciju pT1 lezija, veličine manje od 1cm, kod pacijenata koji nisu kandidati za hirurgiju [74].

Postoji vrlo malo studija u literaturi koje su se fokusirale na recidiv karcinoma Vaterove ampule nakon hirurške resekcije, i pored činjenice da to ima veliki uticaj na konačan ishod. Park tvrdi da su metastaze u limfnim nodusima najznačajniji faktor rizika za ponovno javljanje bolesti nakon kurative resekcije [145]. Branum i saradnici su prikazali da 6 od 8 pacijenata dobije recidiv nakon lokalne ampulektomije [142]. Lindell i saradnici su pokazali da se lokalni recidiv dijagnostikuje kod 22% pacijenata naon DP i kod 80% pacijenata nakon LR [68].

Cameron navodi 20% recidiva nakon lokalne resekcije kod pacijenata koji su naknadno mogli biti lečeni DP [131]. Feng i sar nalaze recidiv kod 48% pacijenata nakon LR [143]. Od pet pacijenata u studiji Spertija tri su dobila lokalni recidiv [144]. Međutim, **Carter** u svojoj studiji prikazuje rezultate lečenja LR **bez recidiva i stope dugogodišnjeg preživljavanja komparabilne sa DP** [146].

U našoj studiji recidiv se javio kod 23,07% (6/26) pacijenata nakon LR u stadijumu T1/T2. U DP grupi, u stadijumu T1/T2, recidiv se javio kod 4% (2/50). Kod bolesnika sa DP u stadijumu T3/T4 recidiv se razvio kod 6,06% (2/33) operisanih, i kod ovih pacijenata je na ponovnoj operaciji nađen sistemski recidiv i naknadno su tretirani samo simptomatskom th.

Prikaz recidiva bolesti kod naših ispitanika

1. Muškarac, prvi put operisan u 48. godini života. Definitivni histološki nalaz: Adenokarcinom papile T2N1(1/19)L1V0R0. Recidiv bolesti sedam godina nakon LR. Na ponovnoj operaciji dokazan sistemski recidiv i operacija završena eksploracijom. Pacijent je umro pet meseci nakon operacije.

2. Žena, 67 godina, pojava lokalnog recidiva tri godine nakon LR zbog Adenokarcinoma T2 N0L1V0G2R0. Kontrolnom radiografijom gastro duodenuma nalaz je glasio: “stenosis duodeni relativa”. Endoskopskim pregledom sa biopsijom potvrđen lokalni

recidiv. Na ponovnoj operaciji nije nađena diseminacija bolesti, te je sprovedena DP. Pacijentkinja je danas živa.

3.Žena, 70 godina stara, recidiv tumora pet godina nakon LR zbog Adenokarcinoma T1N0L0V1R0. Na ponovnoj operaciji potvrđen je lokalno neresektabilan tumor, urađena je palijativna procedura - bilio digestivni by pass. Nema preciznih podataka o preživljavanju nakon operacije.

4.Žena, starosti 56 godina, lokalni recidiv tri godine nakon LR zbog Adenokarcinoma T2 N0(0/17) L0V0 R0 G3. Započela ispitivanje nakon radiografske i endoskopske "relativne stenoze duodenuma". Na ponovnoj operaciji Jula 2008.godine potvrđena peritonealna diseminacija, operacija završena eksploracijom. Pacijentkinja je umrla nakon sedam meseci.

5.Muškarac, 63 godine, lokalni recidiv 32 meseca nakon LR koja je sprovedena u martu 2006.g. zbog Adenokarcinoma T1N0(0/11)L0V0G1R0. Recidiv otkriven endoskopskim pregledom. Na ponovnoj operaciji nije bilo znakova diseminovane bolesti, potvrđen lokalni recidiv. Učinjena je DP u decembru 2008.g. Pacijent je živ i bez recidva, redovno se kontroliše!

6.Žena, 67 godina, recidiv bolesti nakon 30 meseci od LR zbog Adenokarcinoma T1N1(1/17)L1V0G1R0. Na ponovnoj operaciji potvrđene sitne meta promene u jetri. Ipak učinjena je unutrašnja derivacija – HJA, jer je recidiv tumora u regiji papile doveo do bilijarne opstrukcije. Pacijentkinja je umrla nakon sedam meseci.

Preživljavanje nakon resekcije

Karcinom porekla Vaterove papile je povezan sa dobrom prognozom posle resekcije. Petogodišnje preživljavanje je 40% do 65%, što je mnogo bolje nego kod karcinoma distalnog holedohusa (25-27%) ili karcinoma glave pankreasa (12 do 15%) [148]. Ako je tumor papile ograničen na mukozu ili Odijev sfinkter, stopa preživljavanja raste do 85% [12].

Poboljšano preživljavanje kod ampularnog karcinoma je povezano sa visokim procentom resektabilnosti ovih lezija. Još važnije, ampularni karcinom, u svom biološkom ponašanju, znatno se razlikuje od pankreasnog karcinoma. Specifično, on pokazuje razliku u makroskopskom šablonu rasta, sa nižom frekvencijom lokalne infiltracije i nižom stopom vaskularne i perineuralne invazije, u poredjenju sa karcinomom pankreasa. Takođe, dokazane su i molekularne i genetske razlike između ampularnih i pankreatičnih maligniteta.

Carter tvrdi da stope petogodišnjeg preživljavanja nakon LR prilaze stopama preživljavanja posle DP [146]. On prikazuje pacijenta u stadijmu TNM IV koji je preživeo 190 meseci, bez progresije bolesti, sa histološki dokazanim adenokarcinomom ampule, kao i pozitivnim limfnim čvorovima u blizini aorte i mezenterijuma tankog creva.

Lindell i saradnici su pokazali da je 5-godišnje preživljavanje nakon DP za ampularne karcinome 35%, dok je kod LR samo 10% [68]. U studiji Fenga stopa 5-godišnjeg preživljavanja je u grupi DP bila 53,5%, a u LR grupi 48.0%, i nije bilo značajne razlike među grupama [143]. Barauskas navodi opšte preživljavanje od 92% u ranim stadijumima bolesti (T1/T2) [132]. Qiao prikazuje stope ukupnog preživljavanja nakon 3, 5 i 10 godina koje su iznosile 46%, 43% i 35% [1].

Zanimljivo je zapažanje Klempnauera koji tvrdi da u koliko je pacijent preživeo pet godina nakon resekcije, šansa da preživi još 5 godina iznosi 83% [147].

De Castro nalazi 5-godišnje preživljavanje od 75% posle primarno rađene LR. Opšte 5-godišnje preživljavanje posle DP kod adenoma i adenokarcinoma u njegovoj studiji je 86% i 38% [148].

U grupi LR pacijenata, Klein nalazi 44% operisanih koji su preživeli 5 godina, dok je ukupno petogodišnje preživljavanje u DP grupi bilo 73% [149]. Di Georgio prikazuje zvanične stope petogodišnjeg preživljavanja od 64,6% nakon DP [135].

Ovi rezultati se slažu sa velikom serijom Begera, a potvrđeni su drugom većom studijom Howe-a, koja je pokazala da resekcija, negativne margine i negativni LN status značajno utiču na povoljnu prognozu [133, 3].

U studiji Wintera i Camerona, jednogodišnje, dvo i petogodišnje ukupno preživljavanje bolesnika podvrgnutih resekciji ampularnog adenoma bilo je 99%, 96% i 86% [131]. Bolesnici podvrgnuti resekciji zbog invazivnog adenokarcinoma imali su lošije dugoročno preživljavanje, sa jedno, dvo i petogodišnjim preživljavanjem od 82%, 64% i 45% prosečno. Bolesnici koji su primili intraoperativnu transfuziju krvi imaju srednje preživljavanje oko 25.7 meseci u poređenju sa 55.4 meseca onih koji nisu transfundovani. Prisustvo perineuralne invazije i prisustvo metastaza u limfnim čvorovima je povezano sa lošijim dugoročnim preživljavanjem. Bolesnici sa metastazama u limfnim čvorovima imaju srednje preživljavanje od 24 meseca nasuprot 79 meseci kod bolesnika bez njih. Primanje adjuvantne hemoradijacije (5-fluorouracil plus radioterapija 50.4Gy) nije povezano sa benefitom u preživljavanju. Ipak, među bolesnicima sa invazivnim adenokarcinomom koji imaju perineuralnu invaziju, primanje adjuvantne hemoradijacije ima tendenciju da poboljša preživljavanje (srednje preživljavanje bez adjuvantne terapije je 12,5meseci, a sa adjuvantnom terapijom 30,4meseca) [131].

U našoj studiji prosečno preživljavanje u stadijumu T1/T2 je 74 ± 12 meseci. Nema značajne razlike u dužini petogodišnjeg preživljavanja između pacijenata u DP i LR grupi (65% vs 60%; $p=0,154$). Na dužinu preživljavanja su značajno uticali rani stadijum tumora, limfni čvorovi bez tumorske invazije N0, izostanak perineuralne invazije, čiste resekcione margine R0 i dobra diferentovanost tumora G1,G2.

Međutim, visoke stope 5-godišnjeg preživljavanja ne smeju potceniti mogućnosti kasnijeg recidiva i smrtnog ishoda, čineći stvarni benefit operacije diskutabilnim. Stoga je neophodno pokretanje studija i analiza pacijenata koji su podvrgnuti resekciji ampularnih karcinoma pre više od 10 godina kako bi se utvrdilo koji su to pacijenti koji imaju dugogodišnje preživljavanje nakon resekcije ampularnih karcinoma.

6. ZAKLJUČCI

- Karcinom papile Vateri češće se javlja kod muškaraca nego kod žena.
- Najveći broj obolelih je u sedmoj deceniji života.
- Prosečna veličina tumora u DP grupi je 25,64mm a u LR grupi 17,09mm. Tumori dijametra ispod 20mm imaju bolju prognozu.
- Vegetantna i nodозна forma tumora dominiraju u obe grupe ispitanika. Bolesnici sa egzulcerisanom formom tumora imaju kraće preživljavanje.
- Progresivna, opstruktivna žutica je dominantan znak bolesti. Kod 9 -14% bolesnika nema specifičnih simptoma i bolest se otkriva slučajno.
- TU marker Ca 19-9 je povećan kod 97% obolelih zbog karcinoma papile Vateri, a marker CEA je kod većine bolesnika u referentnim vrednostima.
- Najveći broj pacijenta je imao dobro (G1) i srednje diferentovan tumor (G2), više od 80% ispitanika.
- Pozitivna hirurška margina je bila češće potvrđena u LR grupi nego u DP grupi.
- Recidiv bolesti se češće javljao nakon LR (23%) nego kod bolesnika sa DP (4%) što je bilo statistički značajno ($p=0,022$).
- Nezavisne kliničko-patološke karakteristike pacijenata sa karcinomom papile Vateri, operisanih LR ili DP, u multivarijantnoj analizi, bile su godine starosti, pT stage (T1/T2), stepen diferencijacije tumora (G2 i G3) i recidiv tumora.
- Prosečni gubitak krvi je bio veći kod pacijenata sa DP u poređenju sa LR 680ml vs 360 ml; $p=0.009$.

- Vreme trajanja operacije je očekivano duže kod DP (340 min) u poređenju sa LR 170 min; $p=0.046$.
- Incidenca pankreasnih fistula je bila češća kod pacijenata sa DP 31.3% u poređenju sa LR 0%; $p=0.040$. Pojava bilijarne fistule se statistički nije značajno razlikovala između dve grupe DP 3,6% vs LR 7,7%; $p=0,016$.
- Krvarenje i abdominalni absces su značajno češće registrovani kod DP 15,7% i 18% , nego kod LR 0% , što je bilo statistički značajno.
- Stopa intrahospitalnog mortaliteta kod DP 9,78% se statistički nije razlikovala od grupe sa LR 0%; $p=0,080$.
- Nije bilo statistički značajne razlike među polovima u odnosu na dužinu ukupnog preživljavanja (M 54meseca vs Ž 62 meseca).
- Starosna dob pacijenata i veličina tumora nisu značajno uticale na dužinu preživljavanja operisanih pacijenata.
- Pacijenti koji su operisani u ranom stadijumu T1/T2 su značajno duže živeli nego pacijenti u stadijumu T3/T4 (70 vs 38 meseci; $p=0,000$).
- Bolesnici kod kojih nije bila prisutna tumorska invazija u limfne noduse pN0 su značajno duže živeli u poređenju sa pacijentima sa limfo-nodalnom invazijom N1 stadijum (75 vs 39 meseci; $p=0,000$).
- Operisani bolesnici bez tumorske invazije na resekcionaloj margini R0 su imali značajno duže preživljavanje nego pacijenti kod kojih je histološki potvrđena tumorska infiltracija na liniji resekcije R1 (61 vs 32 meseca); $p=0,001$.

- Prisutna perineuralna, limfatička i vaskularna invazija takođe je značajno uticala na kraće vreme ukupnog preživljavanja.
- Nije bilo statistički značajne razlike među pacijentima sa dobro i umereno diferentovanim tumorima G1/G2. Poređenjem grupa pacijenata sa dobro i slabo diferentovanim tumorima G1/G3 (65vs35meseci) potvrđena je statistički značajna razlika u dužini ukupnog preživljavanja ($p=0,002$).
- Pacijenti kod kojih je sprovedena DP živeli su duže od pacijenata sa LR (77 vs 63 meseca), ali ova razlika nije bila statistički značajna $p= 0,536$.
- Nezavisne kliničko-patološke karakteristike karcinoma papile u odnosu na ukupno preživljavanje u našoj multivarijantnoj analizi bile su: pN stadijum, vaskularna invazija tumora i stepen diferencijacije tumora G3.
- Nije postojala statistički značajna razlika u dužini preživljavanja među pacijentima koji su tretirani DP i LR u stadijumu T1/T2 (76 vs 74meseca; $p=0,154$).
- Analizom dužine preživljavanja pacijenata kod kojih nije utvrđena tumorska invazija u limfne čvorove - pN0 stadijum, nije bilo statistički značajne razlike među pacijentima tretiranim DP vs LR. Međutim u N1 stadijumu pacijenti sa DP su značajno duže živeli od pacijenata tretiranih LR (49,67 vs 28,68 meseci); $p= 0,010$.
- Pacijenti sa tumorskom invazijom na liniji resekcije R1 su znatno kraće živeli u odnosu na R0 ali nije bilo značajne razlike u ovoj grupi između dve operativne procedure (45,67 vs 38,91meseci; $p=0,786$).
- Recidiv je potvrđen kod 2/50 (4,0%) pacijenta sa DP u stadijumu T1/T2, i kod 6/26 (23,07%) sa LR, što je statistički značajno $p=0,022$.

- U grupi sa pozitivnim limfnim čvorovima N1 recidiv se češće javljao nakon LR u poređenju sa DP (75% vs 4,25); $p=0,002$.
- Kod pacijenata sa pozitivnim resekcionim marginama -R1 utvrđeno je da se recidiv značajno češće javljao kod pacijenata nakon LR u odnosu na DP (75% vs 20%); $p=0,040$.

Ukoliko je planirano hirurško lečenje ampularnih lezija, naši predlozi su sledeći:

Lokalna resekcija je indikovana kod preoperativno postavljene dijagnoze adenoma ili T1 N0 karcinoma ampule Vateri; kada je tumor gradusa G1 ili G2; bez limfatičke infiltracije i kompletno resektabilan ;

Pod ovim uslovima, perioperativni morbiditet i mortalitet se značajno redukuju, nema lokalnog recidiva tumora i rate dugoročnog preživljavanja su komparabilne sa Whipple-ovom operacijom.

Ukoliko intraoperativni nalaz pokaže $T>1$ ili $N>0$ ili tumor visokog gradusa G3, procedura mora da se proširi na DP.

Bilo koja limfatična metastaza ili infiltracija limfnih sudova, otkrivena pre, intra ili postoperativno, zbog radikalnosti zahteva trenutnu ili subsekvantnu DP.

Ukoliko pacijent nije pogodan za veliku operaciju, lokalna resekcija mora biti procedura izbora, ako se prethodno ne odaberu palijativne procedure (bilio digestivni by pass, stent). Neophodno je redovno i često praćenje pacijenta sa lokalnom resekcijom. Endoskopski pregled na svaka 3 meseca unutar prve dve godine i na 6 meseci do završetka perioda od 5 godina. Nakon 5 godina naj manje jedan put godišnje. Ukoliko se ove kontrole ovako sprovede, kombinacija endoskopskih i ehosonografskih procedura bi trebalo da olakša rano otkrivanje bilo kakvog tumorskog recidiva i obezbedi razumnu sigurnost, pri čemu treba imati u vidu da se, i pored primenjenih dijagnostičkih i terapijskih mera, metastaze u limfnim nodusima ne mogu definitivno isključiti.

Moramo prihvatiti činjenicu da je u našoj studiji, kao i u studijama većine drugih velikih centara, broj ovih tumorskih entiteta još uvek isuviše mali da bi se dobili definitivni zaključci. Zbog toga, direktno poređenje između bolesnika lečenih duodenopankreatektomijom i lokalnom resekcijom ograničava statističku jačinu. Ovo poređenje ipak nije jedini fokus naše studije. Pre svega su to precizni podaci i statističke analize kliničkih svojstava tumora, analiza perioperativnog toka, rizika od metastaza u limfnim čvorovima, ukupno preživljavanje i pojave recidiva bolesti za sve bolesnike sa ampularnim neoplazmama. Možemo reći da su naši rezultati komparabilni sa najvećim serijama prijavljenim do danas.

Ne mali broj pregledanih studija prikazuje multicentrične, zajedničke podatke sa „peri-ampularnim“ neoplazmama. Zato smo se u pregledu literature bazirali na jednoinstitucijske studije za karcinom papile bez analize lečenja karcinoma pankreasa i distalnog holedohusa. Mogućnost kombinovanja prikaza drugih studija je limitiran nedostatkom komparabilnosti. Minimalni kriterijumi bi trebalo da budu određeni uniformnom evaluacijom karcinoma ampule Vateri. Posebnu pažnju treba obratiti na pažljive i kompletne histološke nalaze reseciranih uzoraka. Precizna histologija i gradiranje treba da postoje u svakom slučaju, kao i podaci za mortalitet, morbiditet, preživljavanje i recidiv tumora. Pored toga, neophodni su i podaci o kvalitetu života.

Zbog činjenice da većina pacijenata umire unutar nekoliko prvih godina nakon hirurške resekcije tumora, važno je analizirati determinante dugogodišnjeg preživljavanja. Od interesa je proceniti pacijente koji su zaista preživeli duži period vremena, pošto stope 1 i 5-godišnjeg preživljavanja potcenjuju mogućnost kasnijeg recidiva i smrti.

Karakterizacija dugogodišnje preživelih nakon operacije karcinoma Vaterove ampule, je praktično korisno za bolje definisanje selekcionih kriterijuma tretmana. Neophodno je da se definišu pacijenti koji imaju visoki rizik od umiranja rano nakon resekcije. Ova podgrupa može imati koristi od adjuvantne multimodalne terapije karcinoma, uključujući hemo i radioterapiju. Kod pacijenata sa dobrom šansom za dugogodišnje preživljavanje, hirurška resekcija može sama po sebi biti dovoljna i dodatna hemo i radioterapija bi bile previše.

Na kraju možemo savetovati duodenopankreatektomiju u odnosu na lokalnu resekciju, ne samo poštujući onkološku radikalnost, već i zbog činjenice da je i u našim uslovima morbiditet i mortalitet nakon DP u stalnom padu.

Duodenopankreatektomija je neophodna i za rane ampularne adenokarcinome, kada znamo da je dokazano prisustvo metastaza u limfnim čvorovima kod 28% bolesnika sa T1 stadijumom bolesti. Benigne nasuprot malignim ampularnim lezijama, ne mogu biti rutinski razlikovane, bazirano samo na preoperativnim simptomima ili veličini lezije. Čak i u grupama pažljivo odabranih bolesnika, LR često može rezultirati nezadovoljavajućim ishodom, sa potrebom daljeg izvođenja DP.

Duodenopankreatektomija mora biti metoda izbora za najveći broj ampularnih neoplazmi koje zahtevaju hiruršku resekciju!!

7. LITERATURA

1. Qiao QL, Zhao YG, Ye ML et al. Carcinoma of the ampulla of Vater: factors influencing long-term survival of 127 patients with resection. *World J Surg.* 2007;31(1):137–143. discussion 44–46.
2. Yoon YS, Kim SW, Park SJ et al. Clinicopathologic analysis of early ampullary cancers with a focus on the feasibility of ampullectomy. *Ann Surg.* 2005;242(1):92–100.
3. Todoroki T, Koike N, Morishita Y, Kawamoto T, Ohkohchi N, Shoda J, et al. Patterns and predictors of failure after curative resections of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg Oncol.* 2003;10:1176–83.
4. Howe JR, Klimstra DS, Moccia RD, et al. Factors predictive of survival in ampullary carcinoma. *Ann Surg* 1998;228:87–94.
5. Horiguchi S ,Kamisawa T Major Duodenal Papilla and Its NormalAnatomy. *Dig Surg* 2010; 27:90–93
6. Kamisawa T, Okamoto A: Biliopancreatic and pancreatobiliary refluxes in cases withand without pancreaticobiliary maljunction:diagnosis and clinical implications. *Digestion*2006; 73: 228–236.
7. Dowdy GS, Waldron GW, Brown WG: Surgicalanatomy of the pancreatobiliary ductalsystem. *Arch Surg* 1962; 84: 229–246.
- 8.Kimura W, Ohtsubo K. Incidence, sites of origin and immunohistochemical and histochemical characteristics of a typical epithelium and minute carcinoma of the papilla. *Cancer.*1988; 61:1394–1402
- 9.Kamisawa T, Tu Y, Nakajima H, et al: Thepresence of a common channel and associated pancreaticobiliary diseases: a prospectiveERCP study. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 273–279.
10. Stolte M: Some aspects of the anatomy andpathology of the papilla of Vater; in ClassenM, Geene J, Kawai K (eds): *InternationalWorkshop. The Papilla Vateri and Its Diseases.*Baden-Baden, Witzstroch, 1979. pp 3–13.

11. Martin JA, Haber GB. Ampullary adenoma: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 2003;13:649–69.
12. Kimura W, Futakawa N, Zhao B. Neoplastic diseases of the papilla of Vater. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2004;11:223–31.
13. Kadmon M, Tandara A, Herfarth C. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis coli. A review of the literature and results from the Heidelberg Polyposis Register. *Int J Colorectal Dis* 2001;16:63–75.
14. Parc Y, Piquard A, Dozois RR, Parc R, Tiret E. Long-term outcome of familial adenomatous polyposis patients after restorative coloproctectomy. *Ann Surg* 2004;239:378–82.
15. Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, Dvorakova K, Garewal H. Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers. *Mutat Res* 2005;589:47–65.
16. Matsumoto T, Iida M, Nakamura S et al. Natural history of ampullary adenoma in familial adenomatous polyposis: reconfirmation of benign nature during extended surveillance. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1557–62.
17. Beger HG, Thorab FC, Liu Z, Harada N, Rau BM. Pathogenesis and treatment of neoplastic diseases of the papilla of Vater: Kausch–Whipple procedure with lymph node dissection in cancer of the papilla of Vater. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2004;11:232–8.
18. Sorio C, Moore PS, Ennas MG et al. A novel cell line and xenograft model of ampulla of Vater adenocarcinoma. *Virchows Arch* 2004;444:269–77.
19. Moore PS, Missiaglia E, Beghelli S et al. Allelotype of ampulla of Vater cancer: highly frequent involvement of chromosome 11. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:339–45.
20. Park S, Kim SW, Kim SH, Darwish NS, Kim WH. Lack of microsatellite instability in neoplasms of ampulla of Vater. *Pathol Int* 2003;53:667–70.
21. Kawakami M, Kimura Y, Furuhashi T et al. Beta-catenin alteration in cancer of the ampulla of Vater. *J Exp Clin Cancer Res* 2002;21:23–7.
22. Jordan PH Jr, Ayala G, Rosenberg WR, Kinner BM. Treatment of ampullary villous adenomas that may harbor carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2002;6:770–5.

23. McCarthy DM, Hruban RH, Argani P et al. Role of the DPC4 tumor suppressor gene in adenocarcinoma of the ampulla of Vater: analysis of 140 cases. *Mod Pathol* 2003;16:272–8.
24. Das A, Neugut AI, Cooper GS, Chak A. Association of ampullary and colorectal malignancies. *Cancer* 2004;100:524–30.
25. Kamisawa T, Egawa N, Tsuruta K, Okamoto A, Horiguchi S, Funata N. An investigation of primary malignancies associated with ampullary carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2005;52:22–4.
26. Kim SG, Chan AO, Wu TT, Issa JP, Hamilton SR, Rashid A. Epigenetic and genetic alterations in duodenal carcinomas are distinct from biliary and ampullary carcinomas. *Gastroenterology* 2003;124:1300–10.
27. Yuan LW, Tang W, Kokudo N et al. Disruption of pRb-p16INK4 pathway: a common event in ampullary carcinogenesis. *Hepatogastroenterology* 2005;52:55–9.
28. Santini D, Tonini G, Vecchio FM et al. Prognostic value of Bax, Bcl-2, p53, and TUNEL staining in patients with radically resected ampullary carcinoma. *J Clin Pathol* 2005;58:159–65.
29. Santini D, Vincenzi B, Tonini G et al. Cyclooxygenase-2 overexpression is associated with a poor outcome in resected ampullary cancer patients. *Clin Cancer Res* 2005;11:3784–9.
30. Yokoyama N, Shirai Y, Wakai T, Nagakura S, Akazawa K, Hatakeyama K. Jaundice at presentation heralds advanced disease and poor prognosis in patients with ampullary carcinoma. *World J Surg* 2005;29:519–23.
31. 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;28:875–82.
32. Esaki M, Matsumoto T, Yao S et al. Immunohistochemical characteristics of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis with special reference to cell kinetics. *Hum Pathol* 2005;36:66–73.
33. Cavazza A, Gallo M, Valcavi R, De Marco L, Gardini G. Large cell neuroendocrine carcinoma of the ampulla of vater. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:221–3.

34. Nassar H, Albores-Saavedra J, Klimstra DS. High-grade neuroendocrine carcinoma of the ampulla of Vater: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 14 cases. *Am J Surg Pathol* 2005;29:588–94.
35. Clements WM, Martin SP, Stemmerman G, Lowy AM. Ampullary carcinoid tumors: rationale for an aggressive surgical approach. *J Gastrointest Surg* 2003;7:773–6.
36. Zyromski NJ, Kendrick ML, Nagorney DM et al. Duodenal carcinoid tumors: how aggressive should we be? *J Gastrointest Surg* 2001;5:588–93.
37. Leung VK, Lee SW, Yuen NW, Kung NN, Loke TK. Epigastric pain in a patient with neurofibromatosis type 1. *Hong Kong Med J* 2005;11:213–15.
38. Hartel M, Wente MN, Sido B, Friess H, Buchler MW. Carcinoid of the ampulla of Vater. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:676–81.
39. Ueno N, Sano T, Kanamaru T et al. Adenosquamous cell carcinoma arising from the papilla major. *Oncol Rep* 2002;9:317–20.
40. Khalid K, Alam MK, Wafaa AA, Ibrahim AT. Granular cell tumour of the ampulla of Vater. *J Postgrad Med* 2005;51:36–8.
41. Bucher P, Mathe Z, Buhler L et al. Paraganglioma of the ampulla of Vater: a potentially malignant neoplasm. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:291–5.
42. Fletcher ND, Wise PE, Sharp KW. Common bile duct papillary adenoma causing obstructive jaundice: case report and review of the literature. *Am Surg* 2004;70:448–52.
43. Gong JS, Xu JM. Role of curved planar reformations using multidetector spiral CT in diagnosis of pancreatic and peripancreatic diseases. *World J Gastroenterol* 2004;10:1943–7.
44. Schwarz M, Pauls S, Sokiranski R et al. Is a preoperative multidagnostic approach to predict surgical resectability of periampullary tumors still effective? *Am J Surg* 2001;182:243–9.
45. Semelka RC, Kelekis NL, John G, Ascher SM, Burdeny D, Siegelman ES. Ampullary carcinoma: demonstration by current MR techniques. *J Magn Reson Imaging* 1997;7:153–6.

46. Sugita R, Furuta A, Ito K, Fujita N, Ichinohasama R, Takahashi S. Periapillary tumors: high-spatial-resolution MR imaging and histopathologic findings in ampullary region specimens. *Radiology* 2004;231:767–74.
47. Rodriguez C, Borda F, Elizalde I, Jimenez Perez FJ, Carral D. How accurate is preoperative diagnosis by endoscopic biopsies in ampullary tumours? *Rev Esp Enferm Dig* 2002;94:585–92.
48. Skordilis P, Mouzas IA, Dimoulis PD, Alexandrakis G, Moschandrea J, Kouroumalis E. Is endosonography an effective method for detection and local staging of the ampullary carcinoma? A prospective study. *BMC Surg* 2002;2:1.
49. Maluf-Filho F, Sakai P, Cunha JE et al. Radial endoscopic ultrasound and spiral computed tomography in the diagnosis and staging of periampullary tumors. *Pancreatology* 2004; 4:122–8.
50. Defrain C, Chang CY, Srikureja W, Nguyen PT, Gu M. Cytologic features and diagnostic pitfalls of primary ampullary tumors by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Cancer* 2005;105:289–97.
51. Mukai H, Nakajima M, Yasuda K, Mizuno S, Kawai K. Evaluation of endoscopic ultrasonography in the pre-operative staging of carcinoma of the ampulla of Vater and common bile duct. *Gastrointest Endosc* 1992;38:676–83.
52. Rivadeneira DE, Pochapin M, Grobmyer SR et al. Comparison of linear array endoscopic ultrasound and helical computed tomography for the staging of periampullary malignancies. *Ann Surg Oncol* 2003;10:890–7.
53. Tierney WM, Francis IR, Eckhauser F, Elta G, Nostrant TT, Scheiman JM. The accuracy of EUS and helical CT in the assessment of vascular invasion by peripapillary malignancy. *Gastrointest Endosc* 2001;53:182–8.
54. Cannon ME, Carpenter SL, Elta GH 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;50:27–33.
55. Kahaleh M, Shami VM, Brock A et al. Factors predictive of malignancy and endoscopic resectability in ampullary neoplasia. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2335–9.

56. Nuzzo G, Clemente G, Cadeddu F, Giovannini I. Palliation of unresectable periampullary neoplasms: “surgical” versus “nonsurgical” approach. *Hepatogastroenterology* 2004;51:1282–5.
57. Cheng CL, Sherman S, Fogel EL et al. Endoscopic snare papillectomy for tumors of the duodenal papillae. *Gastrointest Endosc* 2004;60:757–64.
58. Catalano MF, Linder JD, Chak A et al. Endoscopic management of adenoma of the major duodenal papilla. *Gastrointest Endosc* 2004;59:225–32.
59. Zadorova Z, Dvofak M, Hajer J. Endoscopic therapy of benign tumors of the papilla of Vater. *Endoscopy* 2001;33:345–7.
60. Saurin JC, Chavaillon A, Napoleon B et al. Long-term follow-up of patients with endoscopic treatment of sporadic adenomas of the papilla of vater. *Endoscopy* 2003;35:402–6.
61. Fowler AL, Barham CP, Britton BJ, Barr H. Laser ablation of ampullary carcinoma. *Endoscopy* 1999;31:745–7.
62. Vogt M, Jakobs R, Riemann JF. Rationale for endoscopic management of adenoma of the papilla of Vater: options and limitations. *Langenbecks Arch Surg* 2001;386:176–82.
63. Maetani I, Tada T, Ukita T, Inoue H, Sakai Y, Nagao J. Comparison of duodenal stent placement with surgical gastrojejunostomy for palliation in patients with duodenal obstructions caused by pancreaticobiliary malignancies. *Endoscopy* 2004; 36:73–8.
64. Paramythiotis D, Kleeff J, Wirtz M, Friess H, Büchler MW. Still any role for transduodenal local excision in tumors of the papilla of Vater? *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2004;11:239–44.
65. Memon MA, Shiwani MH, Anwer S. Carcinoma of the ampulla of Vater: results of surgical treatment of a single center. *Hepatogastroenterology* 2004;51:1275–7.
66. Wang CH, Mo LR, Lin RC et al. A survival predictive model in patients undergoing radical resection of ampullary adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 2004; 51:1495–9.
67. Quirk DM, Rattner DW, Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL, Brugge WR. The use of endoscopic ultrasonography to reduce the cost of treating ampullary tumors. *Gastrointest Endosc* 1997; 46:334–7.

68. Lindell G, Borch K, Tingstedt B, Enell EL, Ihse I. Management of cancer of the ampulla of Vater: does local resection play a role? *Dig Surg* 2003;20:511–15
69. Rosen M, Zuccaro G, Brody F. Laparoscopic resection of a periampullary villous adenoma. *Surg Endosc* 2003;17:1322–3.
70. Bettschart V, Rahman MQ, Engelken FJ, Madhavan KK, Parks RW, Garden OJ. Presentation, treatment and outcome in patients with ampullary tumours. *Br J Surg* 2004;91:1600–7.
71. Beger HG, Thorab FC, Liu Z, Harada N, Rau BM. Pathogenesis and treatment of neoplastic diseases of the papilla of Vater: Kausch-Whipple procedure with Lymph node dissection in cancer of the papilla of Vater. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2004;11:232–8.
72. Nguyen TC, Sohn TA, Cameron JL et al. Standard vs. radical pancreaticoduodenectomy for periampullary adenocarcinoma: a prospective, randomized trial evaluating quality of life in pancreaticoduodenectomy survivors. *J Gastrointest Surg* 2003;7:1–9;discussion 9–11.
73. Duffy JP, Hines OJ, Liu JH et al. Improved survival for adenocarcinoma of the ampulla of Vater: fifty-five consecutive resections. *Arch Surg* 2003;138:941–8; discussion 948–50.
74. Yoon YS, Kim SW, Park SJ et al. Clinicopathologic analysis of early ampullary cancers with a focus on the feasibility of ampullectomy. *Ann Surg* 2005;242:92–100.
75. Doran HE, Bosonnet L, Connor S et al. Laparoscopy and laparoscopic ultrasound in the evaluation of pancreatic and periampullary tumours. *Dig Surg* 2004;21:305–13.
76. Brooks AD, Mallis MJ, Brennan MF, Conlon KC. The value of laparoscopy in the management of ampullary, duodenal, and distal bile duct tumors. *J Gastrointest Surg* 2002;6:139–45;discussion 145–6.
77. Maire F, Sauvanet A, Trivin F et al. Staging of pancreatic head adenocarcinoma with spiral CT and endoscopic ultrasonography: an indirect evaluation of the usefulness of laparoscopy. *Pancreatology* 2004;4:436–40.
78. Todoroki T, Koike N, Morishita Y et al. Patterns and predictors of failure after curative resections of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg Oncol* 2003;10:1176–83.

79. Sikora SS, Balachandran P, Dimri K et al. Adjuvant chemoradiotherapy in ampullary cancers. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:158–63.
80. Lewis SJ, Egger M, Sylvester PA, Thomas S. Early enteral feeding versus "nil by mouth" after gastrointestinal surgery: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMJ* 2001; 323(7316):773-77
81. Yamamoto Y, Sakamoto Y, Nara S, et al. A preoperative predictive scoring system for postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *World J Surg* 2011; 35(12):2747-55 LID - 10.1007/s00
82. Callery MP, Pratt WB, Kent TS, et al. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 2013; 216(1):1-14 LID - 10.1016/j.j.
83. Buchler MW, Friess H. Evidence forward, drainage on retreat: still we ignore and drain!? *Ann Surg* 2006; 244(1):8-9.
84. Schmidt CM, Choi J, Powell ES, et al. Pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy: clinical predictors and patient outcomes. *HPB Surg* 2009; 2009:404520 LID- 10.1155/2009/404520.
85. Kleespies A, Albertsmeier M, Obeidat F, et al. The challenge of pancreatic anastomosis. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393(4):459-71 LID - 10.1007/s00.
86. Kurosaki I, Hatakeyama K. Omental wrapping of skeletonized major vessels after pancreaticoduodenectomy. *Int Surg* 2004; 89(2):90-94.
87. Koukoutsis I, Bellagamba R, Morris-Stiff G, et al. Haemorrhage following pancreaticoduodenectomy: risk factors and the importance of sentinel bleed. *Dig Surg* 2006; 23(4):224-228.
88. Strasberg SM, Drebin JA, Mokadam NA, et al. Prospective trial of a blood supply-based technique of pancreaticojejunostomy: effect on anastomotic failure in the Whipple procedure. *J Am Coll Surg* 2002; 194(6):746-58; discussion 759-6.
89. Suzuki Y, Fujino Y, Tanioka Y, et al. Selection of pancreaticojejunostomy techniques according to pancreatic texture and duct size. *Arch Surg* 2002; 137(9):1044-7; discussion 1048.

90. Yeo CJ, Barry MK, Sauter PK, et al. Erythromycin accelerates gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. A prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Surg* 1993; 218(3):229-37; discussion 237-8.
91. Riediger H, Makowiec F, Schareck WD, et al. Delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy is strongly related to other postoperative complications. *J Gastrointest Surg* 2003; 7(6):758-765.
92. Di Carlo V, Zerbi A, Balzano G, Corso V. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy versus conventional whipple operation. *World J Surg* 1999; 23(9):920-925.
93. Jimenez RE, Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, et al. Outcome of pancreaticoduodenectomy with pylorus preservation or with antrectomy in the treatment of chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2000; 231(3):293-300.
94. Van Berge HeM, Van Gulik TM, DeWit LT, et al. Delayed gastric emptying after standard pancreaticoduodenectomy versus pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: an analysis of 200 consecutive patients. *J Am Coll Surg* 1997; 185(4):373-379.
95. Schafer M, Mullhaupt B, Clavien PA. Evidence-based pancreatic head resection for pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2002; 236(2):137-148.
96. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg* 1997; 226(3):248-57; discussion 257-6.
97. Brodsky JT, Turnbull AD. Arterial hemorrhage after pancreatoduodenectomy. The 'sentinel bleed'. *Arch Surg* 1991; 126(8):1037-1040.
98. Saleh MM, Norregaard P, Jorgensen HL, et al. Preoperative endoscopic stent placement before pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of the effect on morbidity and mortality. *Gastrointest Endosc* 2002; 56(4):529-534.
99. Sewnath ME, Karsten TM, Prins MH, et al. A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. *Ann Surg* 2002; 236(1):17-27.
100. Van Berge HeM, Allema JH, van Gulik TM, et al. Delayed massive haemorrhage after pancreatic and biliary surgery. *Br J Surg* 1995; 82(11):1527-1531.

101. Rumstadt B, Schwab M, Korth P, et al. Hemorrhage after pancreatoduodenectomy. *Ann Surg* 1998; 227(2):236-241.
102. Martignoni ME, Wagner M, Krahenbuhl L, et al. Effect of preoperative biliary drainage on surgical outcome after pancreatoduodenectomy. *Am J Surg* 2001; 181(1):52-9; discussion 87.
103. Adam U, Makowiec F, Riediger H, et al. Risk factors for complications after pancreatic head resection. *Am J Surg* 2004; 187(2):201-208.
104. Yeo CJ. Management of complications following pancreaticoduodenectomy. *Surg Clin North Am* 1995; 75(5):913-924.
105. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2000; 232(3):419-429.
106. Buchler M, Friess H, Klempa I, et al. Role of octreotide in the prevention of postoperative complications following pancreatic resection. *Am J Surg* 1992; 163(1):125-30; discussion 130-1.
107. Bartoli FG, Arnone GB, Ravera G, Bachi V. Pancreatic fistula and relative mortality in malignant disease after pancreaticoduodenectomy. Review and statistical meta-analysis regarding 15 years of literature. *Anticancer Res* 1991; 11(5):1831-1848.
108. Roder JD, Stein HJ, Bottcher KA, et al. Stented versus nonstented pancreaticojejunostomy after pancreatoduodenectomy: a prospective study. *Ann Surg* 1999; 229(1):41-48.
109. Marcus SG, Cohen H, Ranson JH. Optimal management of the pancreatic remnant after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1995; 221(6):635-45; discussion 645-8.
110. Lin JW, Cameron JL, Yeo CJ, et al. Risk factors and outcomes in post pancreaticoduodenectomy pancreatic cutaneous fistula. *J Gastrointest Surg* 2004; 8(8):951-959.

111. van Berge HeM, De Wit LT, Van Gulik TM, et al. Incidence, risk factors, and treatment of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy: drainage versus resection of the pancreatic remnant. *J Am Coll Surg* 1997; 185(1):18-24.
112. Strasberg SM, Drebin JA, Mokadam NA, et al. Prospective trial of a blood supply-based technique of pancreaticojejunostomy: effect on anastomotic failure in the Whipple procedure. *J Am Coll Surg* 2002; 194(6):746-58; discussion 759-6.
113. Halloran CM, Ghaneh P, Bosonnet L, et al. Complications of pancreatic cancer resection. *Dig Surg* 2002; 19(2):138-146.
114. Bassi C, Falconi M, Salvia R, et al. Management of complications after pancreaticoduodenectomy in a high volume centre: results on 150 consecutive patients. *Dig Surg* 2001; 18(6):453-7; discussion 458.
115. Sato N, Yamaguchi K, Chijiwa K, Tanaka M. Risk analysis of pancreatic fistula after pancreatic head resection. *Arch Surg* 1998; 133(10):1094-1098.
116. Suzuki Y, Kuroda Y, Morita A, et al. Fibrin glue sealing for the prevention of pancreatic fistulas following distal pancreatectomy. *Arch Surg* 1995; 130(9):952-955.
117. Bassi C, Falconi M, Lombardi D, et al. Prophylaxis of complications after pancreatic surgery: results of a multicenter trial in Italy. Italian Study Group. *Digestion* 1994; 55 Suppl 1:41-47.
118. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg* 2002; 236(3):355-66; discussion 366-8.
119. Buchler MW, Friess H, Wagner M, et al. Pancreatic fistula after pancreatic head resection. *Br J Surg* 2000; 87(7):883-889.
120. Buchler MW, Wagner M, Schmied BM, et al. Changes in morbidity after pancreatic resection: toward the end of completion pancreatectomy. *Arch Surg* 2003; 138(12):1310-4; discussion 1315.
121. Yamaguchi M, Nakano H, Midorikawa T, et al. Prediction of pancreatic fistula by amylase levels of drainage fluid on the first day after pancreatectomy. *Hepatogastroenterology* 2003; 50(52):1155-1158.

122. Pratt WB, Callery MP, Vollmer CM, Jr. The latent presentation of pancreatic fistulas. *Br J Surg* 2009; 96(6):641-9 LID - 10.1002/bjs.
123. Crippa S, Salvia R, Falconi M, et al. Anastomotic leakage in pancreatic surgery. *HPB (Oxford)* 2007; 9(1):8-15 LID - 10.1080/136.
124. Mahvi D. Defining, controlling, and treating a pancreatic fistula. *J Gastrointest Surg* 2009; 13(7):1187-8 LID - 10.1007/s116.
125. Pratt WB, Callery MP, Vollmer CM, Jr. Risk prediction for development of pancreatic fistula using the ISGPF classification scheme. *World J Surg* 2008; 32(3):419-28 LID - 10.1007/s00.
126. Yamamoto Y, Sakamoto Y, Nara S, et al. A preoperative predictive scoring system for postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *World J Surg* 2011; 35(12):2747-55 LID - 10.1007/s00.
127. Callery MP, Pratt WB, Vollmer CM, Jr. Prevention and management of pancreatic fistula. *J Gastrointest Surg* 2009; 13(1):163-73 LID - 10.1007/s11.
128. Nguyen JH. Distinguishing between parenchymal and anastomotic leakage at duct-to-mucosa pancreatic reconstruction in pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol* 2008; 14(43):6648-6654.
129. Shyr YM, Su CH, Wu CW, Lui WY. Does drainage fluid amylase reflect pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy? *World J Surg* 2003; 27(5):606-610.
130. Callery MP, Pratt WB, Kent TS, et al. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 2013; 216(1):1-14
131. Winter JM, Cameron JL, Olin K, Herman JM, de Jong MC, Hruban RH, et al. Clinicopathologic analysis of ampullary neoplasms in 450 patients: implications for surgical strategy and long-term prognosis. *J Gastrointest Surg*. 2010; 14: 379-387.
132. Barauskas G, Gulbinas A, Pranys D et al. Tumor-related factors and patient's age influence survival after resection for ampullary adenocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008;15(4):423–428.

133. Beger HG, Treitschke F, Gansauge F et al. Tumor of the ampulla of Vater: experience with local or radical resection in 171 consecutively treated patients. Arch Surg. 1999;134(5):526–532.
134. Ratter DW, Fernandez-del Castilloc, Brugge WR, et al. Defining the criteria for local resection of ampulla neoplasm. Arch Surg 1996;131:366–371.
135. Di Giorgio A, Alfieri S, Rotondi F et al. Pancreatoduodenectomy for tumors of Vater's ampulla: report on 94 consecutive patients. World J Surg. 2005;29(4):513–518.
136. Roberts RH, Krige JEJ, Bornman PC, et al. Pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinoma. Am Surg 1999;65:1043–1048.
137. Bittner R, Roscher R, Safi F, Dopfer HP, Schönlzel E, Beger HG. Der Einfluß von Tumorgroße und Lymphknotenstatus auf die Prognose des Pankreaskarzinoms. Chirurg. 1989;60:240-245.
138. Allema JH, Reinders ME, Van Gulik TM, et al. Results of pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinoma and analysis of prognostic factors for survival. Surgery 1995;117:247–253.
139. Talamini MA, Moesinger RC, Pitt HA, et al. Adenocarcinoma of the ampulla of Vater: a 28-year experience. Ann Surg 1997;225:590–600.
140. Neoptolemos JP, Russell RCG, Bramhall S, et al. Low mortality following resection for pancreatic and periampullary tumors in 1026 patients: UK survey of specialist pancreatic units. Br. J. Surg. 1997;84:1370–1376
141. Hoyuela C, Cugat E, Veloso E, et al. Treatment options for villous adenoma of the ampulla of Vater. HPB Surg. 2000;11:325–331
142. Branum GD, Pappas TN, Meyers WC. The management of tumors of the ampulla of the Vater by local resection. Ann. Surg. 1996;224:621–627
143. Feng JF, Zhou XM, Mao WM. Prognostic analysis of carcinoma of the ampulla of Vater: pancreaticoduodenectomy versus local resection. Hippokratia. 2012; 16, 1: 23-28
144. Sperti C, Pasquali C, Piccoli A et al. Radical resection for ampullary carcinoma: long-term results. Br J Surg. 1994;81 (5):668–671.

145. Park JS, Yoon DS, Park YN, Lee WJ, Chi HS, Kim BR. Transduodenal local resection for low-risk group ampulla of vater carcinoma. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2007; 17: 737-742.
146. 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: 210-218.
147. Klempnauer J, Ridder GJ, Maschek H, et al. Carcinoma of the ampulla of Vater: determinants of long-term survival in 94 resected patients. *HPB Surg*. 1998;11:1–11.
148. De Castro SM, van Heek NT, Kuhlmann KF, Busch OR, OfferhausGJ, 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;
149. Klein P, Reingruber B, Kastl S, et al. Is local excision of pT1-ampullarycarcinomas justified? *Eur J Surg Oncol*. 1996;22:366 –371.
150. Nikfarjam M, Muralidharan V, McLean C, Christophi C. Local resection of ampullary adenocarcinomas of the duodenum. *ANZ J Surg*. 2001;71(9):529–533.
151. Horstmann O, Markus PM, Ghadimi MB, Becker H. Pylorus preservation has no impact on delayed gastric emptying after pancreatic head resection. *Pancreas* 2004; 28(1):69-74.
152. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. TREATMENT OF CARCINOMA OF THE AMPULLA OF VATER. *Ann Surg* 1935; 102(4):763-779.

BIOGRAFIJA AUTORA

Dr Slavenko Ostojić je rođen 02. Oktobra 1965. godine u Ivangradu.

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisao je školske 1985/86 godidine, a diplomirao Septembra 1991. godine sa prosečnom ocenom **9,75** Nakon obaveznog lekarskog staža tokom 1991-1992. godine položio je stručni ispit za doktora medicine 1993.godine.

Specijalizaciju iz Opšte hirurgije upisao je školske 1994/95 godine. Specijalistički ispit pred komisijom Prof. Jankovića položio je sa odličnom ocenom 11. Juna 1999.godine.

Magistarsku tezu pod nazivom “Hirurško lečenje i prognostički faktori kod bolesnika sa karcinomom ekstrahepatičnog bilijarnog stabla ” odbranio je 12. Juna 2009. godine.

Od aprila 1993. g. Zaposlen je na Klinici za digestivnu hirurgiju – I Hirurška klinika KCS. Tri godine proveo je na IX odeljenju hepatobilijarne hirurgije a nakon toga dve godine na III odeljenju koloproktologije. Poslednjih petnaest godina radi na II odeljenju hepato-bilijarne i pankreasne hirurgije .

Bazičnu školu laparoskopskih hirurških procedura sa teorijskom i praktičnom nastavom, JUEH, završio je 2002.godine.

Pohadjao je posle diplomski kurs iz digestivne hirurgije u Univerzitetskoj bolnici «Doce de Octubre» , Madrid , maja 2009.godine.

Učesnik je na domaćim kursevima kontinuirane medicinske edukacije i Hirurške sekcije Srpskog lekarskog društva(SLD).

Član je Srpskog lekarskog društva (SLD), Udruženja Jugoslovenske endoskopske hirurgije (JUEH), International Hepato- Pancreato Biliary Association (IHPBA), i European pancreatic club (EPC).

Posebna interesovanja pokazao je za hirurgiju pankreasa, jetre i žučnih vodova.

Dr Slavenko Ostojić je objavio 42 stručna rada u inostranim i domaćim stručnim časopisima.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a **Slavenko R. Ostojić**

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

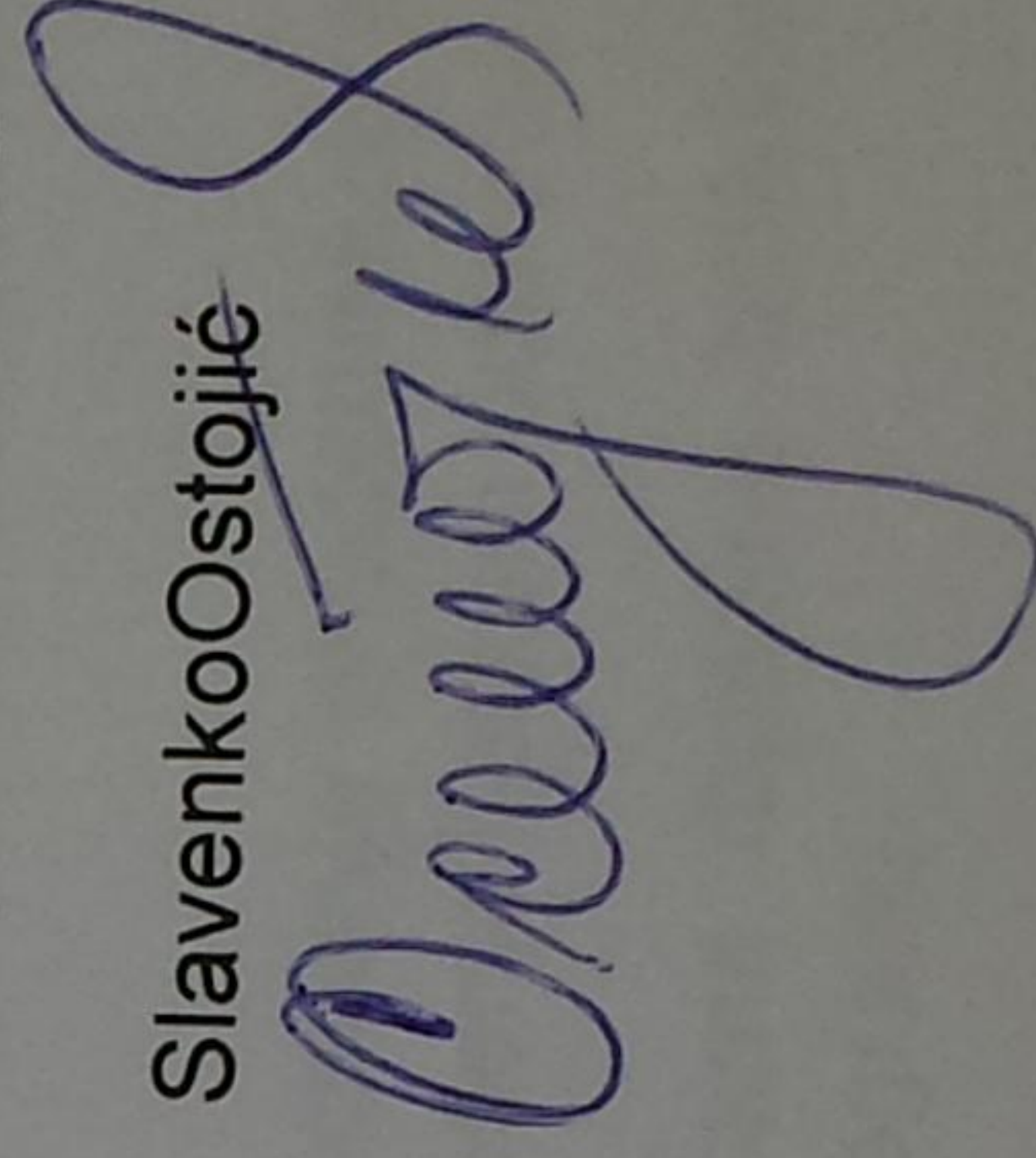
Značaj izbora resekcionih procedura u lečenju karcinoma Vaterove papile u Tis, T1 i T2 stadijumu

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

U Beogradu, 05.06.2015.

Potpis doktoranda

Slavenko Ostojić



Prilog 2.

**Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije
doktorskog rada**

Ime i prezime autora

Slavenko R. Ostojić

Broj upisa _____

Studijski program Hirurgija

Naslov rada **Značaj izbora resekcionih procedura u lečenju karcinoma Vaterove
papile u Tis,T1i T2 stadijumu**

Mentor **Prof dr Srbislav Knežević**

Potpisani

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.**

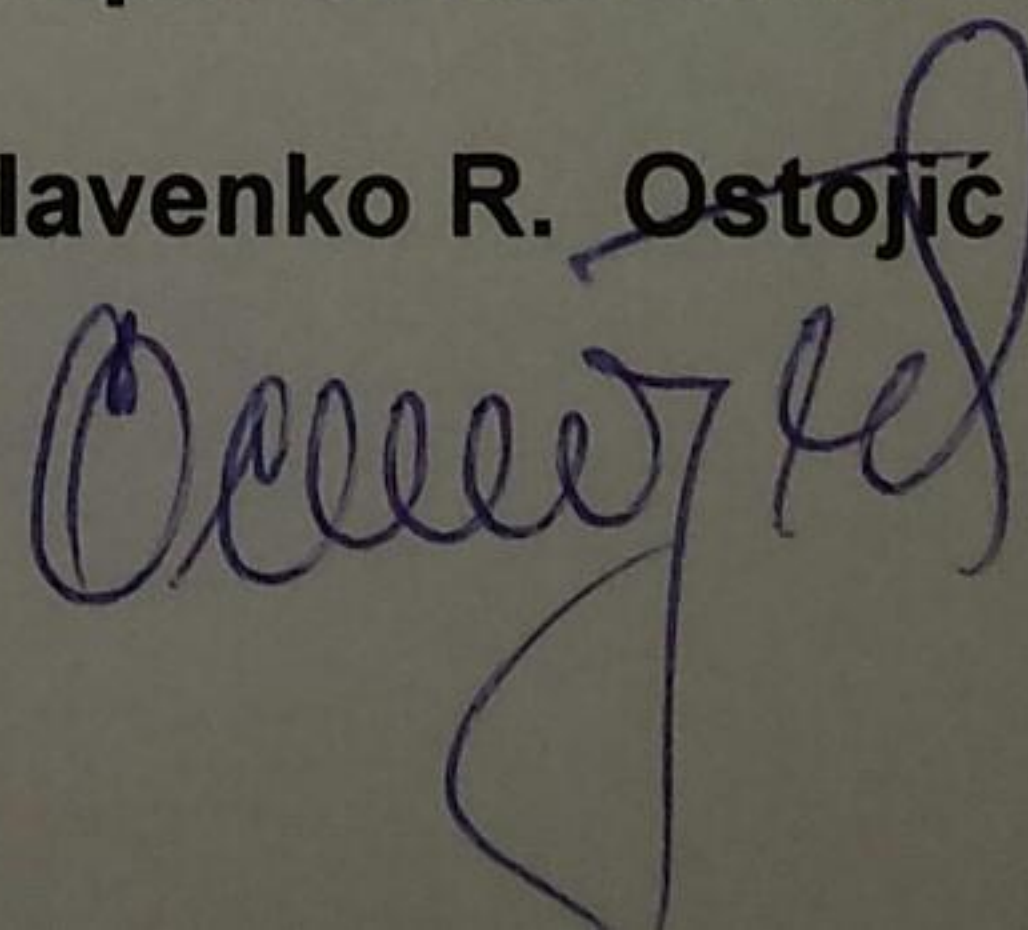
Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

U Beogradu, 05.06.2015.

Potpis doktoranda

Slavenko R. Ostojić



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Značaj izbora resekcionih procedura u lečenju karcinoma Vaterove papile u T1s, T1 i T2 stadijumu

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo

2. Autorstvo - nekomercijalno

☒ 3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 05.06.2015. godine

Slavenko R. Ostojic

