

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Aleksandar M. Ivanović

**ULOGA MULTIDETEKTORSKE KOMPJUTERIZOVANE
TOMOGRAFIJE
U DIJAGNOZI I RAZLIKOVANJU
PANKREATOBILIJARNOG OD INTESTINALNOG TIPA
ADENOKARCINOMA PERIAMPULARNE REGIJE**

Doktorska disertacija

Beograd, 2017

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Aleksandar M. Ivanovic

**ROLE OF MULTIDETECTOR COMPUTED
TOMOGRAPHY IN DIAGNOSIS AND DIFFERENTIATION
OF PANCREATOBILIARY AND INTESTINAL TYPE
ADENOCARCINOMA OF THE PERIAMPULLARY
REGION**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2017

MENTOR: Prof. dr Ružica Maksimović, radiolog, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

KOMENTOR: Akademik Predrag Peško, hirurg, redovni profesor na medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

1. **Prof. dr Zorica Milošević**, radiolog, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu
2. **Doc. dr Aleksandra Đurić-Stefanović**, radiolog, docent na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu
3. **VNS dr Marjan Micev**, patolog, viši naučni saradnik, Klinički Centar Srbije

*Želim od srca da se zahvalim Ričardu Goru,
profesoru radiologije sa Univerziteta u Čikagu, na ukazanom poverenju, prijateljstvu,
lekcijama iz radiologije i života*

Posvećeno ocu Miladinu

ULOGA MULTIDETEKTORSKE KOMPJUTERIZOVANE TOMOGRAFIJE U DIJAGNOZI I RAZLIKOVANJU PANKREATOBILIJARNOG OD INTESTINALNOG TIPA ADENOKARCINOMA PERIAMPULARNE REGIJE

Rezime

Uvod. Cilj studije bila je evaluacija uloge multidetektorske kompjuterizovane tomografije (MDCT) u ne-invazivnoj dijagnozi i razlikovanju pankreatobilijarnog i intestinalnog podtipa karcinoma periampularne regije.

Metod. U ovoj retrospektivnoj studiji, izabrano je 83 pacijenata, ali je 6 bilo isključeno jer nisu podvrgnuti operativnom tretmanu zbog postojanja udaljenih metastaza. Takođe, iz studije je isključeno 8 pacijenata sa karcinomom porekla glave pankreasa, 3 pacijenta sa karcinomom distalnog holedoha i 2 pacijenta sa karcinomom duodenuma koji su sekundarno zahvatili ampulu. Šezdeset četiri pacijenta sa reseciranim periampularnim karcinomom, koji su preoperativno bili pregledani specifičnim, optimizovanim MDCT protokolom su konačno bila uključena u studiju. Dva abdominalna radiologa, slepa na patološku dijagnozu podtipa adenokarcinoma, evaluirali su prisustvo sedam MDCT karakteristika konsenzusom. Korelacija između MDCT nalaza i subtipova karcinoma vršena je hi-kvadrat testom.

Rezultati. Evaluirani skrojenim protokolom za ampularni MDCT pregled, intestinalni i pankreatobilijarni tip periampularnog adenokarcinoma bili su signifikantno različiti po pitanju morfologije lezije ($p < 0.0001$), oblika papile ($p < 0.0001$), infiltracije holedoha ($p: 0.003$) i dilatacije holedoha ($p: 0.0004$), infiltracije duodenopankreatičnog žljeba ($p: 0.0009$) i infiltracije pankreatikoduodenalne arterije ($p: 0.005$). Pankreatobilijarni tipovi tumora bili su značajno češće infiltrativne morfologije (36/36 (100%)), pokazali retraktilnu papilu (28/36 (78%)), amputaciju holedoha (36/36, (100%)) sa pridruženom amputacijom pankreasnog kanala (24/36 (67%)), dilatiran holedoh (36/36, (100%)) sa pridruženom dilatacijom pankreasnog kanala (26/36 (72%)), “fiksiran” izgled duodenopankreasnog žljeba (30/36 (83%)), i zahvaćenost pankreatikoduodenalne arterije (24/36 (67%)). Intestinalni subtipovi periampularnih karcinoma bili su značajno više nodularne forme (28/28 (100%)), pokazali protruziju papile (26/28 (93%)), “slobodan” izgled

duodenopankreasnog žljeba (22/28 (69%)) i bez zahvaćenosti pankreatikoduodenalne arterije (4/28 (14%)). Kada su sve karakteristike uzete u obzir, MDCT je pokazao senzitivnost od 85.71% i specifičnost od 83.33% u razlikovanju intestinalnog tipa od pankreatobilijarnog tipa periampularnih karcinoma. Tačnost, pozitivna predviđajuća vrednost i negativna predviđajuća vrednost MDCT bile su 84.37%, 80% i 88.24% ponaosob.

Zaključak. Optimizivani i specifično skrojeni ampularni MDCT protokol može biti koristan u dijagnozi i razlikovanju pankreatobilijarnog i intestinalnog subtipa adenokarcinoma periampularne regije.

Ključne reči: ampula, periampularna regija, adenokarcinom ampule, MDCT

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Radiologija

UDK broj: _____

ROLE OF MULTIDETECTOR COMPUTED TOMOGRAPHY IN DIAGNOSIS AND DIFFERENTIATION OF PANCREATOBILIARY AND INTESTINAL TYPE ADENOCARCINOMA OF THE PERIAMPULLARY REGION

Abstract

Introduction: The aim of this study was to evaluate the role of multidetector computed tomography (MDCT) in the non-invasive diagnosis and differentiation of pancreatobiliary and intestinal-type periampullary carcinomas subtypes.

Methods: In this retrospective study, 83 patients were selected but 6 patients were excluded from the study due to distal metastases and they did not go for surgery; furthermore, from the study were excluded 8 patients with pancreatic head carcinoma, 3 patients with carcinoma of distal CBD and 2 patients with duodenal carcinoma, who secondarily involved ampullary region. Finally, 64 patients with resected ampullary adenocarcinoma who underwent preoperative contrast-enhanced ampullary MDCT were included in the study. Two abdominal radiologists, blinded to pathological diagnosis of adenocarcinoma subtype, evaluated the presence of seven MDCT features in consensus. Correlation between MDCT findings with ampullary cancer subtypes was carried out using χ^2 test.

Results: When evaluated with tailored ampullary MDCT protocol, intestinal- and pancreatobiliary-type ampullary adenocarcinomas were significantly different in terms of morphology of the lesion ($p < 0.0001$), shape of the papilla ($p < 0.0001$), CBD infiltration ($p = 0.003$) and CBD dilation ($p = 0.0004$), duodenopancreatic groove infiltration ($p = 0.0009$), and pancreaticoduodenal artery involvement ($p = 0.005$). Pancreatobiliary-type tumors were significantly more often infiltrative in morphology (36/36[100%]), showed a retracted papilla (28/36[78%]), an abrupt cut-off of the CBD (36/36[100%]) with an associated abrupt cut-off of the MPD (24/36[67%]), a dilated CBD (36/36[100%]) with an associated dilated MPD (26/36[72%]), a “fixed” duodenopancreatic groove appearance (30/36[83%]), and pancreaticoduodenal artery involvement (24/36[67%]). Intestinal subtype ampullary carcinomas were significantly more frequently nodular in shape (28/28[100%]), had a bulging papilla (26/28[93%]), a “free” duodenopancreatic groove appearance

(22/28[69%]) and less pancreaticoduodenal artery involvement (4/28 [14%]). When all features were taken into account, MDCT showed a sensitivity of 85.71% and specificity of 83.33% in differentiating intestinal-type from pancreatobiliary-type tumor ampullary cancers. Accuracy, PPV and NPV of MDCT were 84.37%, 80%, 88.24%, respectively.

Conclusion: An optimized and specifically tailored ampullary MDCT protocol can be useful to diagnose and differentiate pancreatobiliary and intestinal adenocarcinoma of the perampullary region.

Key words: ampulla, perampullary region, ampullary adenocarcinoma, MDCT

Naučna oblast: Medicine

Uža naučna oblast: Radiology

UDK br. _____

SADRŽAJ

1. UVOD	12
1.1. Epidemiološki podaci.....	14
1.1.1. Biološko ponašanje.....	14
1.1.2. Klinički podaci.....	14
1.2. Anatomija ampule.....	17
1.2.1 Anatomске varijacije pankreatikusa i holedohusa u regiji ampule.....	19
1.2.2 Funkcija Odijevog sfinktera.....	20
1.2.3 Vaskularizacija ampule.....	21
1.2.4 Inervacija bilijarnog trakta i ampule.....	21
1.3. Histologija ampule.....	23
1.3.1 Prekursorske lezije ampularnih karcinoma.....	23
1.3.2 Genetski faktori u nastanku karcinoma ampule.....	25
1.3.3 Histogeneza karcinoma ampule.....	27
1.3.4 Patogeneza karcinoma ampule.....	28
1.3.5 Makroskopski izgled karcinoma ampule.....	30
1.3.6 Mikroskopska klasifikacija ampularnih karcinoma – histološki tipovi.....	31
1.3.7 Imunohistohemijske karakteristike karcinoma ampule.....	33
1.3.8 Patološke i kliničke karakteristike različitih karcinoma ampule.....	34
1.3.8.1 Adenom i neinvazivni papilarni karcinom.....	34
1.3.8.2 Adenokarcinom ampule.....	35
1.3.9 Retki tumori ampule.....	37
1.3.9.1 High-grade neuroendokrini karcinom.....	37
1.3.9.2 Dobro diferentovane endokrine neoplazme.....	37

1.4. Dijagnoza, klinička slika i stejdžing	41
1.4.1 Tumorski markeri.....	41
1.4.1.1 Tumorski marker Ca 19-9	42
1.4.2 Endoskopski pregled	43
1.4.3 Endoskopski ultrazvuk (EUZ)	44
1.4.4 Intraduktalni ultrazvuk.....	46
1.4.5 Kompjuterizovana tomografija (CT)	47
1.4.6 Magnetna rezonanca (MR)	48
1.4.7 Klinička slika karcinoma ampule.....	49
1.4.8 Preoperativni stejdžing.....	50
1.4.9 Hirurško lečenje karcinoma ampule	52
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	55
3. ISPITANICI I METODA	57
3.1 Populacija.....	58
3.2 Optimizacija Tehnike Pregleda.....	59
3.2.1 Ampularna Multidetektorska Kompjuterizovana Tomografija	59
3.2.2 Tehnike postprocesinga	63
3.3 Analiza snimaka.....	64
3.4 Endoskopska evaluacija	66
3.5 Hirurška intervencija.....	66
3.6 Histološko ispitivanje.....	67
3.7 Statistička analiza.....	68
4. REZULTATI	69

4.1 Demografske karakteristike.....	70
4.2 Tumorski stadijumi po grupama	70
4.3 Analiza snimaka i karakteristike	73
4.3.1 Morfologija lezije.....	74
4.3.2 Izgled papile.....	75
4.3.3 Duktalna dilatacija.....	76
4.3.4 Duktalna infiltracija (amputacija)	76
4.3.5 Infiltracija pankreatikoduodenalne arterije	77
4.3.6 Duodenopakreasni žljeb	78
4.3.7 Denzitet i veličina lezije	78
4.4 Senzitivnost, specifičnost, PPV i NPV	80
4.5 Endoskopski nalaz.....	80
4.6 Klinički ishod	82
5. DISKUSIJA	83
6. ZAKLJUČCI.....	91
7. LITERATURA.....	95

1.UVOD

Ampularni adenokarcinom je retka neoplazma koja čini 0,2% svih gastrointestinalnih tumora i može se histološki klasifikovati u razne podtipove (1,2). Široko prihvaćena klasifikacija deli adenokarcinome na pankreatobilijarni i intestinalni podtip na osnovu preovlađujućih histoloških i molekularnih osobina (2,3,4). Svaki podtip oslikava tkivo od koga tumor nastaje: pankreatobilijarni podtip nastaje na prostom mucinoznom epitelu, koji čini mukozu ampule, dok intestinalni podtip nastaje na intestinalnoj mukozu koja pokriva Vaterovu papilu (3,5). Ova dva podtipa se razlikuju u terapiji i prognozi, sa petogodišnjim preživljavanjem od 20% za pankreatobilijarni podtip do 88% za intestinalni podtip, kod pacijenata bez zahvaćenih limfnih nodusa (3,4, 6-8).

Kod pacijenata sa suspektnim ampularnim tumorom, uloga neinvazivnog imidžinga je da odvoji ampularni od periampularnog tumora, da ispravno odredi stadijum bolesti i da isključi ostala oboljenja (9-13). Skorašnja studija je pokazala kako magnetna rezonanca (MR) može biti korisna u razlikovanju pankreatobilijarnog i intestinalnog tipa ampularnih karcinoma na osnovu magnetno rezonantnog imidžinga (14). Studija je od koristi u daljoj klasifikaciji ampularnih adenokarcinoma preoperativno i može imati ulogu u kliničkom tretmanu pacijenata sa visokim hirurškim rizikom, koji se ne mogu podvrgnuti pankreatoduodenektomiji (3,15-18). Takođe, novije studije su pokazale da bi dva patološka tumorska podtipa trebalo da se tretiraju različitim hemioterapijskim režimima (7). Sa druge strane, kod pacijenata sa visokim hirurškim rizikom a na terenu uznapredovalog ampularnog karcinoma, imidžing diferencijacija tumorskih subtipova je ključna u pronalaženju adekvatnog terapijskog plana [3,7,14].

Skorašnja studija je istakla ulogu multidetektorske kompjuterizovane tomografije (MDCT) u dijagnostifikovanju ampularnih poremećaja uz pomoć specifičnih i skrojenih protokola, korišćenjem naprednih i savremenih tehnika postprocesinga [9,19]. U zaključku navedene studije, MDCT ima ulogu u odvajanju i razlikovanju benignih lezija od malignih ampularnih tumora. Međutim, do danas, nijedna studija još uvek nije istraživala ulogu MDCT u razlikovanju pankreatobilijarnog od intestinalnog podtipa ampularnih karcinoma.

1.1 Epidemiološki podaci

Adenokarcinom ampule (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[20].

Karcinomi ampule su češći od karcinoma distalnog holedohusa, ređi od karcinoma glave pankreasa (u odnosu 1:12), sa kojima predstavljaju entitet „periampularnih tumora“[21].Karcinomi ampule su učestaliji nego karcinomi tankog creva [21,22]. 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 [22].

1.1.1 Biološko ponašanje

Karcinomi ampule imaju drugačije biološko ponašanje od ostalih periampularnih tumora. Njih karakteriše izraženije lokalno širenje a manje agresivna limfna tumorska difuzija. Ove biološke karakteristike čine ampularne lezije posebnim kliničkim entitetom, dajući im značajno bolju prognozu, posebno u stanjima kada tumorska infiltracija ne prodire u pankreasno tkivo[23]. Nakon radikalne resekcije, pacijenti sa ovim tumorima imaju duže preživljavanje nego pacijenti sa tumorima koji su porekla dukalnog epitela pankreasa ili holedohusa[21-23].

1.1.2 Klinički podaci

Mnoge poteškoće u tretmanu periampularnih karcinoma su rezultat otežane dijagnostike ovog oboljenja u ranoj fazi. Rani simptomi periampularnog kancera su nespecifični i često minimizirani od strane kako pacijenata tako i lekara. Ovo često dovodi do kašnjenja u donošenju dijagnoze od nekoliko nedelja do nekoliko meseci. Često se dijagnoza postavlja tek kada pacijent razvije žuticu. Ona je obično progresivna, neprolazna, i ponekad povezana sa svrabom. Za tumore Vaterove ampule, distalnog holedoha i periampularnog

duodenuma, klinički se žutica javlja ranije, doprinoseći većoj mogućnosti resekcije, u poređenju sa tumorima pankreasa. Razvoj žutice kod pacijenata preko 40 godina treba da probudi sumnju na periampularnu neoplazmu i naloži agresivnu potragu za dijagnozom. Ampularni karcinom se može javiti i sa intermitentnom žuticom, bilo zbog polipoidnog tumora koji samo intermitentno opstruira orificijum bilijarnog duktusa ili kao rezultat nekroza koja vodi tranzitnoj bilijarnoj opstrukciji tokom faze rasta. U ovakvom slučaju, potreban je visok nivo sumnje na to oboljenje od strane primarnog lekara, u toku potrage za odgovarajućom evaluacijom. Ostali simptomi periampularnih neoplazmi uključuju bol u abdomenu, anoreksiju, nauzeju i gubitak telesne težine. Bol umerene jačine može biti prisutan kao rezultat opstrukcije bilijarnog i/ili pankreatičnog kanala. Taj bol u epigastrijumu ili u gornje-desnom kvadrantu se opisuje kao tup, i može biti praćen bolom u leđima, a često se pogoršava i nakon jela. Duodenalna opstrukcija koja izaziva povraćanje je obično kasna manifestacija periampularnih kancera, iako duodenalni kanceri mogu cirkumferentno suziti lumen u ranijoj fazi bolesti. Melena ili hematemeza se mogu javiti kao rezultat signifikantnog krvarenja iz ampularnih i duodenalnih tumora, iako je najčešće gubitak krvi hroničan i intermitentan. Na kraju, neobjašnjivi napad pankreatitisa kod starijih pacijenata bi morao biti temeljno ispitan, po suzbijanju akutnog napada, jer bi to moglo predstavljati prvu manifestaciju periampularne neoplazme. Slično tome, intraduktalna papilarna mucinozna neoplazma takođe se može javiti sa abdominalnim bolom i hiperamilazemijom zbog duktalne opstrukcije mucinom. U dodatku simptomima, pacijentova medicinska i porodična anamneza takođe može biti jako značajna. Pacijenti sa naslednim poremećajima tipa Gardner-ov sindrom i familijarna adenomatozna polipoza kolona imaju oko 200 puta veću rizik za razvoj ampularne ili duodenalne neoplazme u poređenju sa opštom populacijom. Kod većine svih pacijenata, polipi su multipli i zahvataju veći deo duodenalne mukoze.

Kod većeg broja pacijenata, klinički nalaz je odsutan, posebno rano u razvoju bolesti. Najčešći nalaz kod pacijenata sa periampularnim kancerima su žutica i hepatomegalija. Hepatomegalija obično odlikava kongestiju, koja je povezana sa bilijarnom opstrukcijom i ne uključuje obavezno prisustvo metastatske bolesti. Žučna kesa se može palpirati kod 25% pacijenata. Okultno fekalno krvarenje je pozitivno od onih pacijenata sa periampularnim kancerima koji krvare u lumen creva.

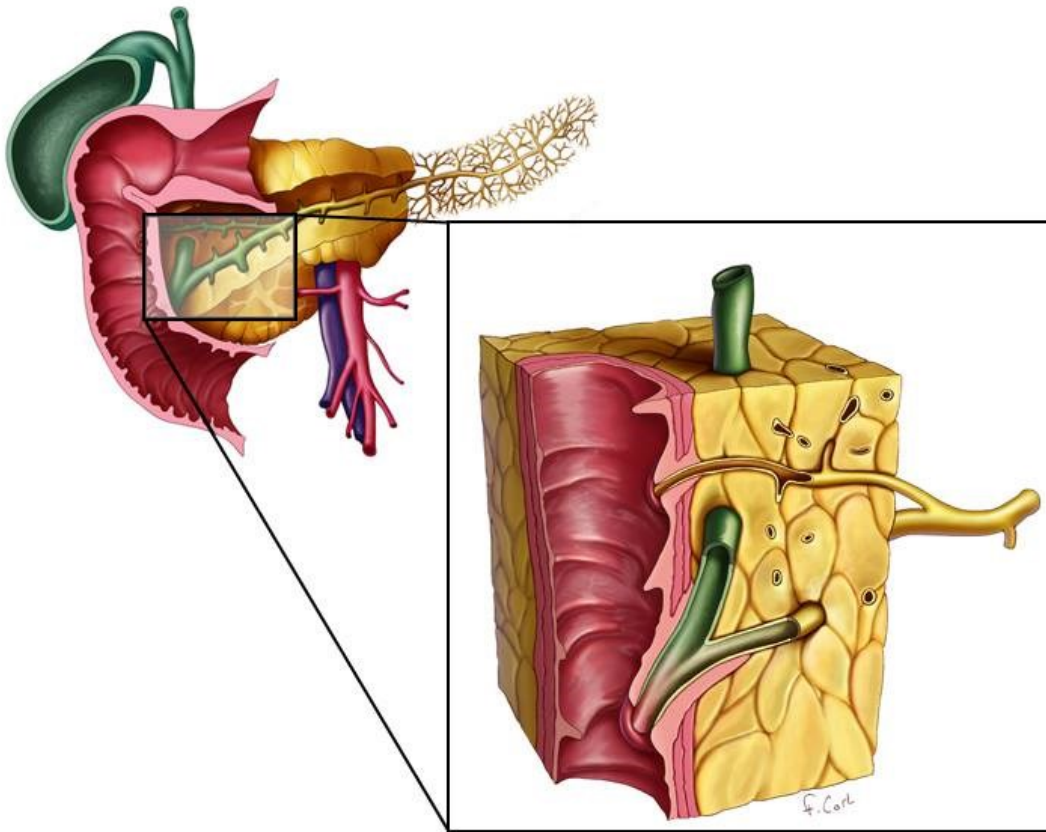
Iako se radi o potencijalno najkurabilnijem malignom tumoru iz grupe periampularnih karcinoma još uvek postoje brojni problemi koji se tiču dijagnoze i izbora optimalnog hirurškog tretmana u lečenju ovih neoplazmi.

Radikalna duodenopankreatektomija 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 duodenopankreatektomije oko 35 do 45 %[21]. Zato je lokalna resekcija papile 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 kakva je duodenopankreatektomija[20, 24].

Postoje brojni problemi koji se tiču dijagnoze i izbora hirurškog tretmana u lečenju ovih neoplazmi[22].

1.2. ANATOMIJA AMPULE

Vaterovu ampulu je prvi put opisao 1720. Vesalius, a nazvana je po Abrahamu Vateru, nemačkom lekaru. Sastoji se od spoja duktusa holedohusa (CBD) sa glavnim pankreatičnim vodom (MPD). Papila Vateri je prominencija na sluznici nishodnog dela dvanaestopalačnog creva koja predstavlja otvor zajedničkog voda pankreasnog i žučnog kanala (Slika 1).

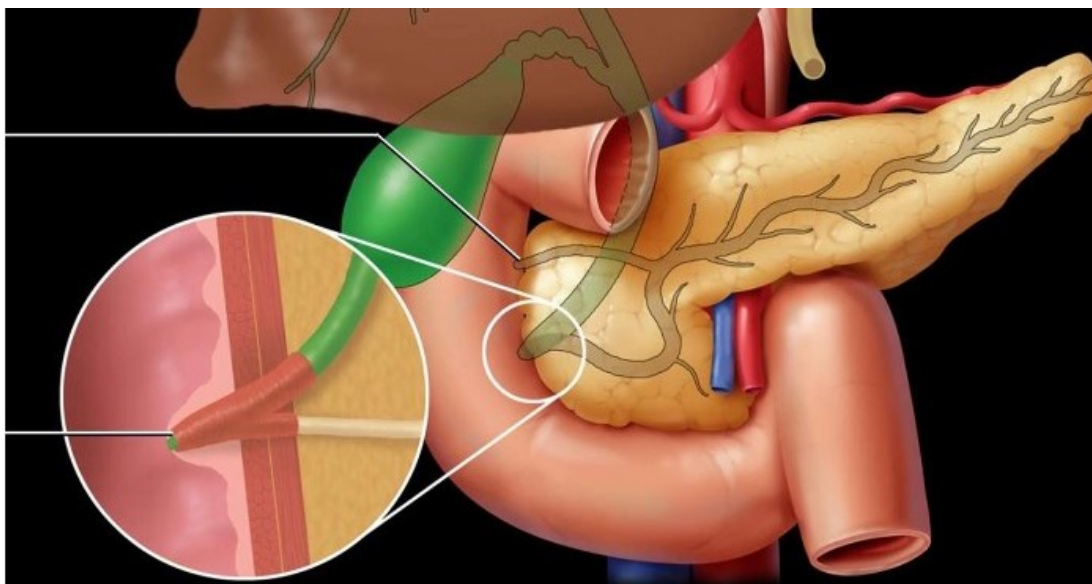


Slika 1. Ampula i periampularna regija, trodimenzionalni presek

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 [21]. 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.

Ampula se nalazi u donjem delu glave pankreasa i prominira oko 5-10mm u medijalni zid silaznog dela duodenuma, formirajući veliku papilu, prominenciju bradavičastog izgleda (Slika 2). Dužina ampule varira od 1 do 12mm. Ponekad, njihove insercije u veliku papilu duodenuma mogu biti odvojene, ili septum može postojati između ova dva kanala. U nekim slučajevima, velika papila se nalazi između silaznog i horizontalnog dela duodenuma, ili u horizontalnom delu duodenuma [25].

Ampularna regija je oblast gde se nalazi ampula, okvirnog promera oko 1cm, dok je periampularna regija oblast koja okružuje ampulu u prečniku od 2cm. Holedoh (CBD) je u periampularnoj regiji pokriven glatkim mišićnim vlaknima gornjeg i donjeg holedohalnog sfinktera, dok je Virsungov kanal (MPD) okružen sfinkterom pankreasnog voda. Sama ampula je pokrivena Odijevim sfinkterom, koji se nalazi u zidu duodenuma (Slika 2).



Slika 2. Presek kroz papilu Vateri; sfinkter kompleks i odnos sa zidom duodenuma

Identično pankreasu i duktusu holedohusu, Vaterova ampula embriološki nastaje od endodermalnog omotača duodenum [25-27]. Vaterova ampula se može vizuelizovati različitim tomografskim metodama, mada se ampula i sfinkterski kompleks čak i na MRCP nekada teže uočava i kod zdravih pacijenata. Na tankim CT presecima, po nekim autorima, ampula se može korektno videti samo u 20% slučajeva, sa papilom izgleda ovalne strukture, prečnika manjeg od 10mm, i zidom ampule debljine manje od 1mm.

Postkontrastno pojačanje denziteta mukoze ampule i papile je slično okolnoj mukozi duodenuma na kontrastnom CT i MRI [28].

Posmatrana iz lumena duodenuma, papila Vateri imponuje kao elevacija duodenalne mukoze, mesto gde se dilatirani spoj pankreasnog i žučnog voda uliva u duodenum. Obično je lokalizovana na 80mm od pilorusa[26]. 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 holedohusa je vertikalna. Papila se u duodenum projektuje u visinimanjoj od 10mm, mada postoje značajne individualne razlike.

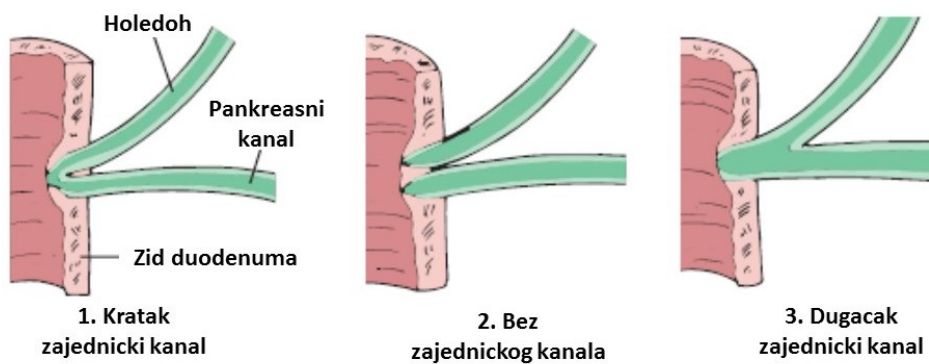
Kada se pregleda endoskopski, papila se prikazuje kao polukružna ili ovalna prominencija. Cirkularni nabor mukoze na oralnoj strani, koji se naziva „prekrivnim naborom“, često pokriva duodenalnu papilu. Dijagonalno postavljena duga oralna protruzija, slična dugoj mukoznoj membrani, takođe je lokalizovana na oralnoj strani. Sličan nabor, zvani frenulum, pruža se vertikalno duž aboralne strane papile. Ukoliko je duodenalna papila sakrivena u mukozi 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, neretko, može nalaziti u divertikulumu duodenuma ili peridivertikularno, što klinički otežava njenu vizuelizaciju i kanulaciju[26].

1.2.1 Anatomske varijacije pankreatikusa i holedohusa u regiji ampule

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[27].

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 1-4mm, sa prosekom od 2.6mm. Na dužinu zajedničkog dukutsa 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 [26,27].



Slika 3. Varijacije bilio-pankreatičnog spoja, sa i bez formiranja ampule 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 refleks duodenalnog sadržaja. Ovaj nabor se razvija u predelu između zajedničkog duktusa i završnog dela žučnog voda. [25]

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 refleks pankreasnog soka. [29]

1.2.2 Funkcija Odijeovog sfinktera

Oko završetaka pankreasnog voda i holedohusa nalaze se zasebni i zajednički sfinkterni mišići (po Boydenu 4 sfinktera: gornji i donji sfinkter holedohusa, sfinkter pankreasnog kanala i zajednički sfinkter-sfinkter ampule). Dužina ovog kompleksa varira od 6-30mm. Sfinkter holedohusa 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 [30]. U zavisnosti od ugla pod kojim distalni deo holedohusa prolazi kroz duodenalni zid, proksimalni deo sfinktera može se prostirati izvan zida duodenuma u intrapankreatični deo holedohusa, zbog čega sfinkterotomija uvek počinje anterolateralno i ne ide u dužinu više od 1cm, kako bi se izbegla povreda pankreasa [25,26]. Bazični pritisak Odijevskog sfinktera je 4-5mmHg viši nego u žučnom vodu. Odijevski 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.

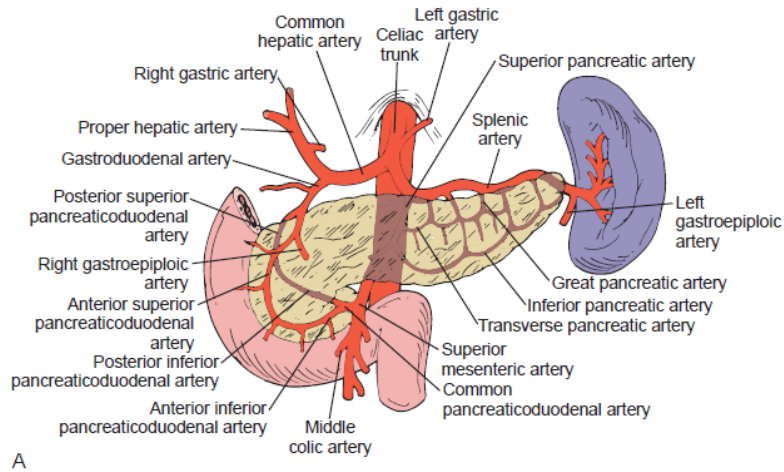
1.2.3 Vaskularizacija ampule

Pleksus arterija ampularne regije najčešće uključuje arterije porekla želuca i zadnje strane duodenuma. Gastroduodenalna arterija daje gornju pankreatikoduodenalnu arteriju sa njenom prednjom i zadnjom granom, dok se iz glavnog stabla gornje mezenterične arterija, kao njena prva desna visceralna grana izdvaja donja pankreatikoduodenalna arterija (sa svojom prednjom i zadnjom granom) koja ima ushodni tok i zajedno sa gornjom pankreatikoduodenalnom arterijom pravi unutar duodenopankreasnog žljeba i oko njega takozvanu duodenopankreasnu arkadu (Slika 4). Prosečna dužina od otvaranja duodenalne papile do duodenalnog arterijskog pleksusa iznosi 5.5mm, 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 [31].

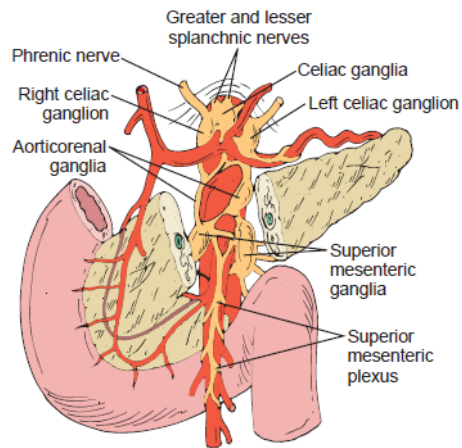
1.2.4 Inervacija bilijarnog trakta i ampule

Bilijarno stablo i ampulu bazično kontroliše autonomni nervni sistem- celijačni ganglion i vagusni nerv, koji su delovi simpatičkog i parasimpatičkog nervnog sistema (Slika 5). 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 plexusa nastaje iz pankreasnog plexusa nervnog sistema koji kontroliše distalni žučni vod i papilu Vateri[25].



Slika 4. Arterijska vaskularizacija ampule i periampularne regije



Slika 5. Inervacija pankreasa, ampule i periampularne regije

1.3. HISTOLOGIJA AMPULE

Karcinomi Vaterove ampule, distalnog holedohusa i duodenuma zajedno su oko deset puta ređi od karcinoma pankreasa. Mnoge prekancerozne lezije i karcinomi u ovoj oblasti se javljaju na tipičnom mestu ampularne regije, verovatno zbog udruženog delovanja pankreasnog soka, žuči i želudačnog sekreta.

Vaterova ampula se sastoji od papile, zajedničkog kanala, distalnog holedohusa (ampulobilijarni deo), i distalnog glavnog pankreatičnog duktusa (ampulopankreatični deo). Papila, projektovani orificijum ampule u duodenum, je pokrivena intestinalnom mukozom. Ostali delovi ampule su ograničeni prostim mucinoznim epitelom kao kod pankreatobilijarnog stabla. Kao posledica toga, ampularni karcinomi se mogu javiti na dva različita tipa mukoze. Ovo se ogleda u heterogenoj histomorfologiji tumora, sa onim intestinalnog tipa kao kod kolorektuma, na jednom kraju spektra i pankreatobilijarnog tipa koji liče na pankreasne karcinome na drugom kraju. Oba tipa karcinoma izgleda da nastaju različitim molekularnim mehanizmima.

Histopatološka dijagnoza ampularnih karcinoma i karcinoma bilijarnih puteva ostaje i dalje veliki izazov. Inflamacija, fibroza, regenerativne promene nakon endoskopske manipulacije, hiperplazija, i prekancerozne lezije otežavaju dijagnizu na bioptiranom materijalu. U svakom slučaju, operabilnost zasnovana na ranoj histološkoj dijagnozi je glavni prognostički faktor kod ovih tumora.

1.3.1 Prekursorske lezije ampularnih karcinoma

Mnogi ampularni karcinomi se razvijaju od postojećih adenoma ili od ravnih-flat preneoplastičnih lezija prateći adenoma-karcinom sekvencu razvoja. Rezidualne adenomatozne lezije mogu se naći u 30-90% ampularnih karcinoma [20,21]. Na drugoj strani, ako se adenomatozni proces nađe na prvoj biopsiji onda rebiopsija, ekscizionna biopsija ili operativni uzorak će otkriti karcinomatozni proces kod 50% [22].

Prekursorske lezije se mogu javiti na intestinalnoj mukozni papile kao i na pankreasnoj mukozni dubljih delova ampule. Više od 95% benignih ampularnih neoplazmi su adenomi intestinalnog tipa [24]. Oni se javljaju na površini papile ili ređe u ampuli. Intraampularni

adenomi mogu da izdignu papilu, koja je i sama pokrivena normalnom mukozom [5]. Oni imaju tubularni ili papilarni (vilozni) ili mešani tubulopapilarni oblik i veoma podsećaju na intestinalne adenome. Pokriveni su pseudoslojevitim epitelom koji može da sadrži peharaste, Panetove ili endokrine ćelije. Najveći broj adenoma se javlja sporadično, prosečno u 65 godini [22]. Javljaju se oko 8 godina ranije nego ampularni karcinomi. Prirodan razvoj ampularnih adenoma je bio sistemski analiziran na slučajevima povezanim sa familijarnom adenomatoznom polipozom (FAP). U seriji od 14 pacijenata sa FAP, nije bilo promene u stepenu displazije i nije bilo razvoja ka karcinomu u toku praćenja od 6,9 godina (29). U drugoj studiji ampularnih adenoma, samo 11% od 105 pacijenata su pokazali progres u stepenu displazije za srednje vreme praćenja od 4 godine. Adenomi iz obe serije su imali tubularnu arhitekturu, sa minimlanom ili umerenom displazijom. Za razliku od polipoidnih ampularnih adenoma, neke prekancerone lezije se javljaju kao ravne ili mikropapilarne displazije in situ [23,32]. Ove intraepitelne neoplazme često uključuju dublje delove ampularne mukoze, distalnih žučnih puteva i glavnog pankreasnog kanala. Najveći broj ih je povezan sa invazivnim karcinomom. Karcinomima pankreatobilijarnog tipa [30] i ulcerirajućim karcinomima [31] neretko nedostaju prekursorne lezije.

Tumori Vaterove ampule se često nazivaju "ampulomi". Benigni tumori uključuju lipome, hamartome, limfangiome, hemangiome, leiomiobrome, neurofibrome. Najčešći benigni tumori su adenomi, i to tubulovilozni (40%), vilozni (30%), tubularni (10%), i neepitelni (20%) [33].

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 hepatica*) predstavlja značajnu predispoziciju za ovaj tip tumora [22,35]. Karcinomi ampule kod vrlo mladih pacijenata i blizanaca verovatno nastaju na genetskoj osnovi [36,37].

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) [34,35]. 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[35]. Makroskopski, ampula je zahvaćena malignitetom u 58% slučajeva ovog sindroma. Prema dugoročnim studijama, 70% pacijenata sa FAP-om će razviti adenom ili adenokarcinom ampule [36]. Kod FAP-a, region ampule je drugo najčešće mesto pojave karcinoma, nakon kolorektuma [38]. Karcinomi ampule kod FAP-a se javljaju kasnije nego kolorektalni karcinomi, u prosečnoj dobi od 45 godina, a mnogo ranije nego sporadični slučajevi. Pojedinačni slučajevi karcinoma ekstrahepatičnog bilijarnog trakta i ampule su ispitivani u porodicama sa “Naslednim nepolipoznim kolorektalnim karcinomom” (HNPCC) [39]. 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 [37]. Naime, visoka koncentracija žuči može rezultirati apoptozom normalnih epitelnih ćelija, stvarajući na taj način populaciju epitelnih ćelija sklonih malignoj transformaciji [37].

Izgleda da sekvenca „adenom-displazija-karcinom“ predstavlja glavni mehanizam nastanka maligniteta ampule. Kod približno 25% adenoma, zabeležena je histološka progresija u desetogodišnjem periodu [38]. 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 [39].

1.3.2 Genetski faktori u nastanku karcinoma ampule

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 [41]. 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 nahromozomu 17p bila je čak 11 puta veća nego kod pacijenata koji su imali intaktan hromozom 17p, bez obzira na stadijum tumora [42].

Tipovi alela povezani sa kancerom ampule predstavljaju karakteristične hromozomske alteracije i razlikuju se od onih viđenih kod kancera pankreasa [42].

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 [34]. *K-ras* mutacije su karakteristične za intestinalni tip tumora. Ostale mutacije nisu specifične za vrstu tkiva, ali imaju ulogu u kliničkoj prognozi [34]. 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 -katenina javlja se kod malog broja ampularnih tumorskih ćelija i može ukazati na lošu prognozu [43].

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) [44].

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 [45]. 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 [45].

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 [46]. Aberacije pRb (protein retinoblastoma) igraju ključnu ulogu u karcinogenezi [47]. 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 [48]. 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 [49].

1.3.3 Histogeneza karcinoma ampule

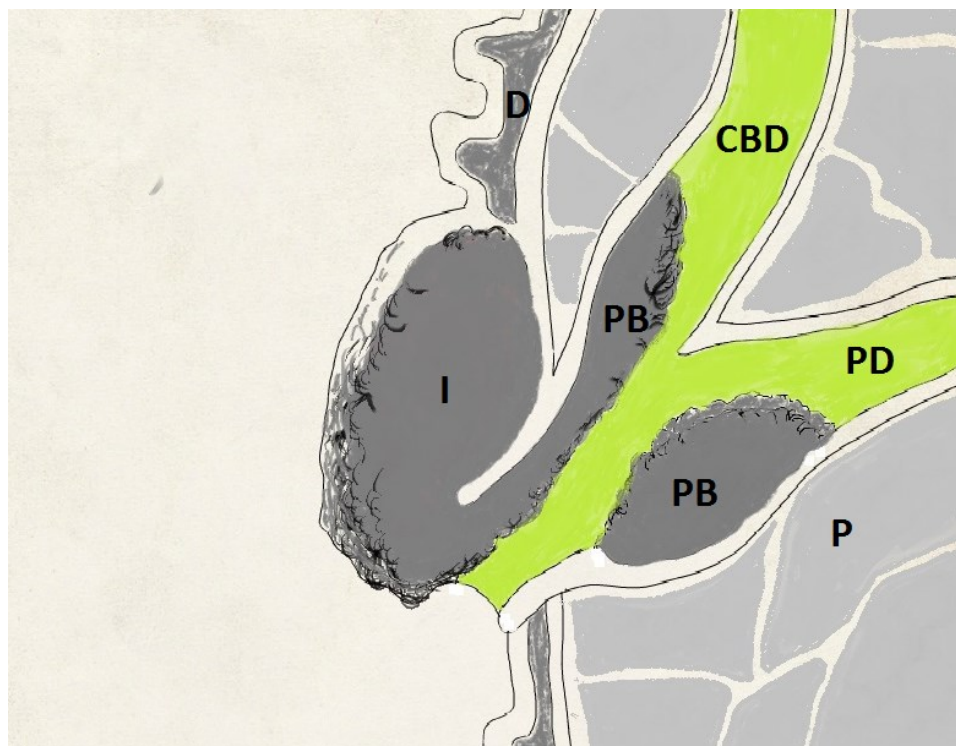
Upadljivo povezana ekspresija obrasca dva različita tipa imunohistohemijskih markera (citokeratini i apomucin MUC2), epitela pankreatikobilijarnog kanala i pankreatikobilijarnog tipa karcinoma (CK7, CK17, CK20, MUC2), kao i intestinalnog epitela i intestinalnog tipa adenokarcinoma (CK7, CK17, CK20, MUC2) 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 [40]. Intramukozni delovi pankreatikobilijarnih karcinoma često ne uključuju ampuloduodenum, i očigledno nastaju u dubljim delovima papile Vateri [41]. Zbog toga se da pretpostaviti da pankreasni sok može uticati na razvoju morfologiju ovih karcinoma [41].

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 carcinoma [50]. 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) [51]. Nažalost, 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.

1.3.4 Patogeneza karcinoma ampule

Kada se razmatra patogeneza karcinoma papile, od velike je važnosti istražiti mesto primarnog nastanka. Istorijski, još je davne 1913.godine Outerbridge prikazao da karcinom papile teoretski može nastati iz (Slika 6):

1. epitela zajedničkog pankreatiko-bilijarnog voda (PB)
2. epitela završnog dela holedohusa (CBD)
3. epitela završnog dela pankreatikusa (PD)
4. duodenalne mukoze koja prekriva papilu (I, D)
5. Brunnerovih žlezda
6. aberantnih pankreasnih acinusa u zidu holedohusa



Slika 6. Šematski prikaz mesta nastanka karcinoma ampule. Zajednički pankreatiko-bilijarni kanal (PB), Duodenalna mukoza (I, D), Intraduodenalni deo pankreasnog kanala (PD).

CBD, holedoh (common bile duct); PD, pankresni kanal (pancreatic duct); P, Pankreas

Kriterijumi atipije ampularnih epitela su klasifikovani u sledećih 5 gradusa, na osnovu ćelijske i strukturne atipije:

Gradus 1: normalno

Gradus 2: blaga atipija

Gradus 3: umerena atipija

Gradus 4: teška atipija

Gradus 5: siguran karcinom

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 ampule [52].

Kada su ispitivani resecurani 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[52].

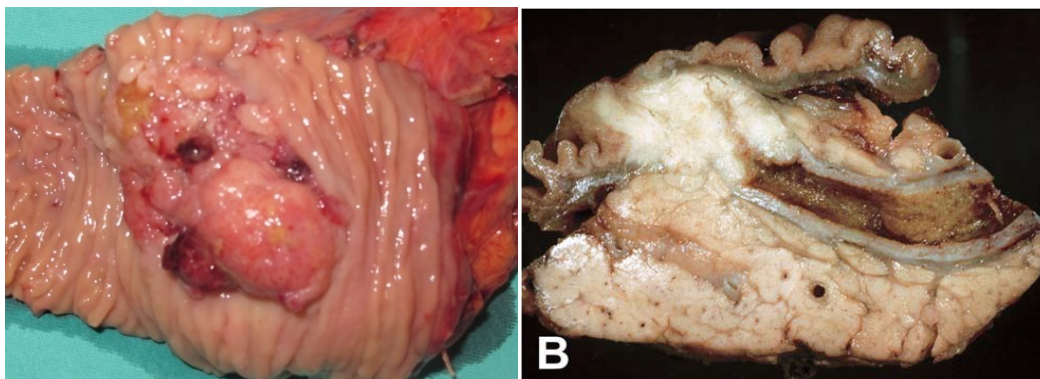
1.3.5 Makroskopski izgled karcinoma ampule

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 planiranja operacije.

Na osnovu izgleda iz duodenuma definisana su 4 makrotipa karcinoma ampule[39,52]:

1. intramuralni protrudirajući (intraampularni) - tip karcinoma koji podrazumeva polipoidne tumore zajedničkog kanala, bez duodenalne luminalne komponente;
2. intramuralni infiltrišući – tip karcinoma koji je nepolipoidan, infiltrativan u odnosu na zajednički kanal, bez vidljive duodenalne komponente;
3. ektramuralni protrudirajući (periampularni)-polipoidni tumori koji vrše protruziju papile u duodenum, eksponirani prema lumenu duodenuma;
4. egzulcerišući karcinom ampule

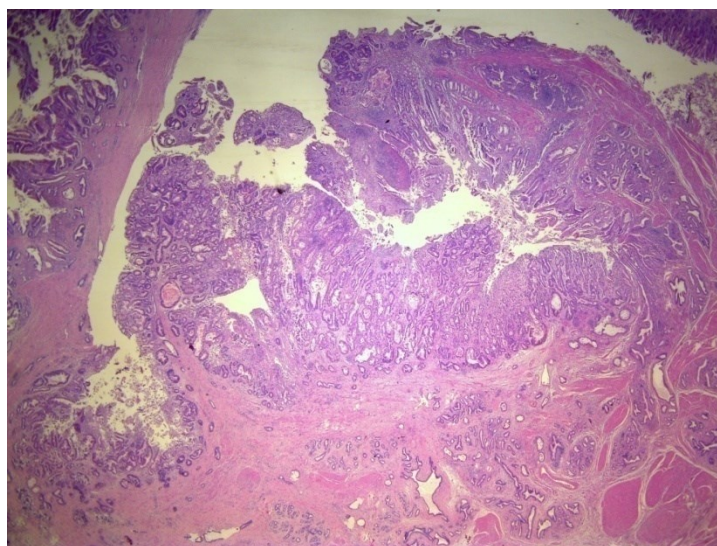
Egzulcerisani karcinomi se obično dijagnostikuju u višem stadijumu nego protrudirajući karcinomi. Obično su limfno i hemangio invazivni, pri čemu su limfni čvorovi dva puta češće zahvaćeni nego kod protrudirajućih karcinoma u vreme resekcije [53]. Egzulcerišući karcinomi obično nemaju prekursorske lezije[42] i povezani su sa prekomernom ekspresijom p53 proteina, češće nego polipoidni karcinomi (67% u poređenju sa 32%) [46].



Slika 7. Makroskopski tipovi ampularnog carcinoma: A. periampularni karcinom
B. intraampularni karcinom

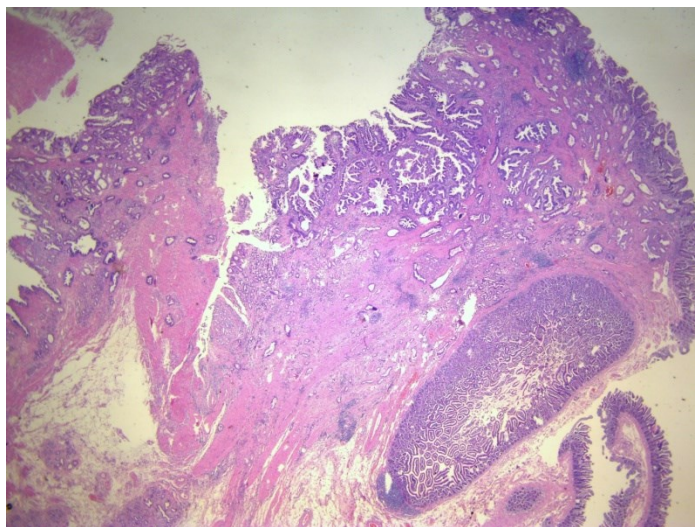
1.3.6 Mikroskopska klasifikacija ampularnih karcinoma – histološki tipovi

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 (Slika 8.)



Slika 8. Intestinalni podtip adenokarcinoma ampule

Pankreatikobilijarni tip adenokarcinoma sličan je karcinomima pankreasa ili ekstrahepatičnih žučnih puteva. Njegovu strukturu čine jednostavne ili razgranate žlezde okružene izrazito dezmodoplastičnom 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 9.)



Slika 9. Pankreatikobilijarni podtip adenokarcinoma ampule

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 pankreatikobilijarnom tipu.

Incidenca velikih ulceracija i histološke invazije pankreasa je češća u pankreatikobilijarnom 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 [34]. Takođe, u nemačkim serijama pankreatikobilijarni tip adenokarcinoma je dosta češći (44.8%) nego intestinalni (26.9%)[35].

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[34].

1.3.7 Imunohistohemijske karakteristike karcinoma ampule

Različiti histološki tipovi karcinoma ampule se mogu mnogo bolje diferencirati imunohistohemijski [41,43,54].

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[48]. Neki karcinomi negativni na citokeratine i MUC2, razvijaju se iz prekursorskih lezija koji imaju spektar markera specifičan za intestinalnu ili pankreatikobilijarnu mukozu[43].

1.3.8 Patološke i kliničke karakteristike različitih karcinoma ampule

1.3.8.1 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 [35].

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) [36]. 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 mukožu; 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 duktulose 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“.

1.3.8.2 Adenokarcinom ampule

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 hloedohusa 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 superfcijalnim 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.

1.3.9 Retki tumori ampule

1.3.9.1 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 [53]. 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 [53].

1.3.9.2 Dobro diferentovane endokrine neoplazme

1.3.9.2.1. Karcinoidi

Dobro diferentovani karcinoidni tumori mogu biti lokalizovani na ampuli i imati povoljnu prognozu nakon uspešne resekcije [53]. Obično ne daju simptome povezane sa produkcijom hormona [54]. 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 [56]. Međutim, nekada lezija može imati subepitelijalni položaj, otežavajući endoskopsku dijagnozu [57]. Jedan broj pacijenata sa karcinoidom (oko 26%), ima neurofibromatozu [58]. 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 (< 1 cm) koji su ograničeni na mukozu i submukozu, obično ne daju metastaze u limfne noduse, i mogu se dobro lečiti lokalnom ekscizijom [56]. Sa povećanjem veličine, rizik za limfonodalne 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.

3.9.2.2 Glandularni duodenalni karcinoid (ampularni somatostatinom)

Ovi tumori su visoko karakteristični za periampularni region. Tosu 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 izazivati 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 [56].

3.9.2.3 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.

3.9.2.4 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[59]. 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 produkuju 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 paragangliomasa malignim karakteristikama [59].

1.4. DIJAGNOZA, KLINIČKA SLIKA I STEJDŽING

Rana dijagnoza periampularnog kancera zahteva odgovarajući nivo kliničke sumnje i agresivnost u traženju dijagnoze. Brza evaluacija pacijenta sa žuticom nudi šansu za ranu dijagnozu. Bilo koji pacijent koji se javi zbog žutice trebalo bi da se podvrgne fokusiranom dijagnostičkom imidžingu u cilju procene nivoa bilijarne opstrukcije, najverovatnije etiologije oboljenja i resektabilnosti lezije ukoliko je tumor identifikovan.

1.4.1 Tumorski markeri

Nijedan tumorski marker nije potpuno specifičan za određeni karcinom. Međutim, 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 nerealnih očekivanja, kombinovanih sa nedovoljnim razumevanjem bioloških mehanizama koji dovode do prisustva tumorskih markera u serumu.

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 krvi kod bolesnika sa karcinomom ampule. 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.

1.4.1.1 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 monosialogangliozid, 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 takođe 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.

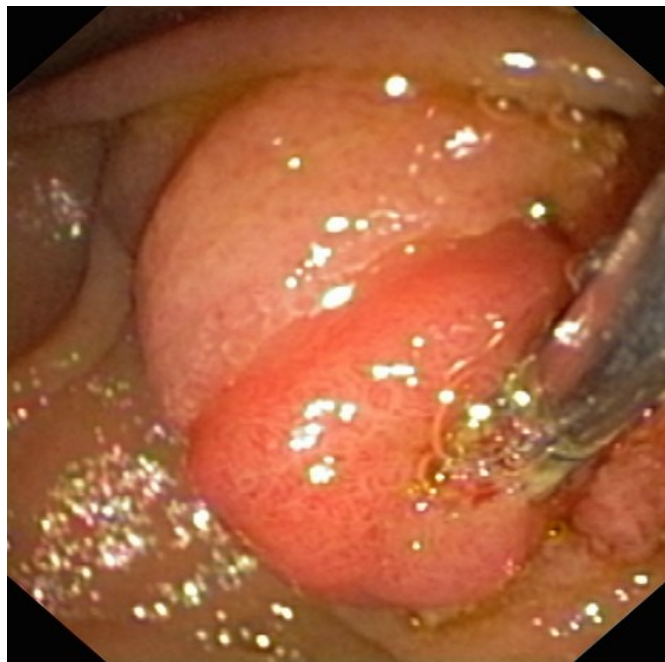
Senzitivnost ovog testa je oko 70-90%, dok je specifičnost 68-97%. Lažno pozitivni nalaz se može javiti kod bolesnika sa obstruktivnom žuticom (lažno povećanje zbog hepatične insuficijencije i nemogućnosti razgradnje i ekskrecije metabolita CA 19-9), sa cirozom, pankreatitisom, kao i bolesnika sa nekim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

1.4.2 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 umanjuje senzitivnost za otkrivanje maligniteta[58]. 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%) [60]. Tipičan endoskopski nalaz adenoma papile je lobulirani kupasti tumor izmenjene boje. Crvenkasti nodularni tumor povezan sa erozijama i lakim krvarenjem ukazuje na malignitet (Slika 10).



Slika 10. Endoskopski slika kod karcinoma papile Vateri

Ulceracije ili konvergencija 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[61].

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 holedohusa/pankreatikusa ili zajedničkog kanala, uzorci dobijeni forceps biopsijom treba da budu i iz predela otvora holedohusa 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 suspektnom 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.

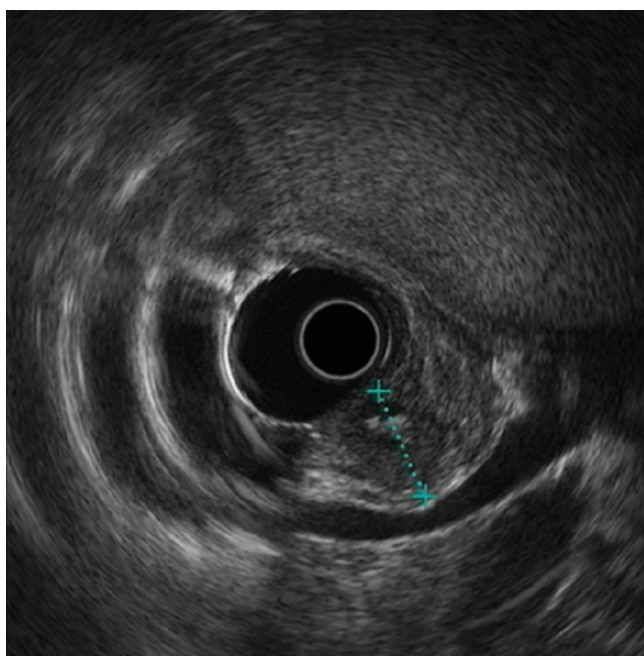
1.4.3 Endoskopski ultrazvuk (EUS)

Endoskopski ultrazvuk (EUS) je relativno novi dijagnostički modalitet koji kombinuje i modifikuje tehnike gastrointestinalne endoskopije i ultrazvuka. Endoskopski ultrazvuk (EUS) 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.

EUS u realnom vremenu omogućava evaluaciju i integraciju, tokom istog pregleda, mukozne, vaskularne, i parenhimske abnormalnosti. EUS je naizgled superiorniji u odnosu na CT i MRI u detekciji malih pankreasnih tumora (<2cm). U slučajevima tumora koji polaze sa mukoze, kao što su ampularne i duodenalne neoplazme, EUS je posebno koristan za određivanje dubine (T stadijum) i invazije okolnih struktura, koji sugerišu malignu prirodu promene. EUS se danas rutinski i bezbedno izvodi i ima nisku učestalost komplikacija vezanih za izvođenje procedure. 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 [62]. 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 (Slika 11).

Aspiraciona biopsija tankom iglom, pod kontrolom EUZ-a, može pomoći u postavljanju dijagnoze. 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 do sada najpouzdaniji imidžing metod [62].



Slika 11. EUZ prikaz malignoma ampule

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 [63].

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% [40].

U serijama od po 20 pacijenata sa malignitetom ampule, EUZ je bio najpouzdaniji test u otkrivanju i postavljanju dijagnoze, sa senzitivnošću blizu 100% [62,64]. Nasuprot tome, senzitivnost ultrazvuka i CT je iznosila samo 15%, odnosno 20% [63].

U detekciji maligne adenopatije senzitivnost, specifičnost i preciznost EUS iznose: 61%, 100% i 84%, u poređenju sa CT-om: 33%, 92% i 68% [63]. Dijagnostička tačnost, što se tiče proširenosti tumora (pTstadijum) iznosi 82%, a za detekciju metastatskih limfnih nodusa (Nstadijum) 71%. EUZ, koji može jasno da odvoji slojevit anatomiju duodenalnog zida, može da identifikuje dubinu tumorske invazije sa tačnošću 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.

Nažalost, 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 [65].

Znaci neresektabilnosti, 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 [66].

Stejdžing ampularnih maligniteta EUZ-om takođe je upoređivan i sa MR i angiografijom. Serija od 50 pacijenata je pokazala da je EUZ superiorniji od MR u proceni T stadijuma, ali ne i N stadijuma ampularnih lezija [65].

1.4.4 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 (20-30MHz) u poređenju sa onima koja se koriste u EUZ (5-10MHz).

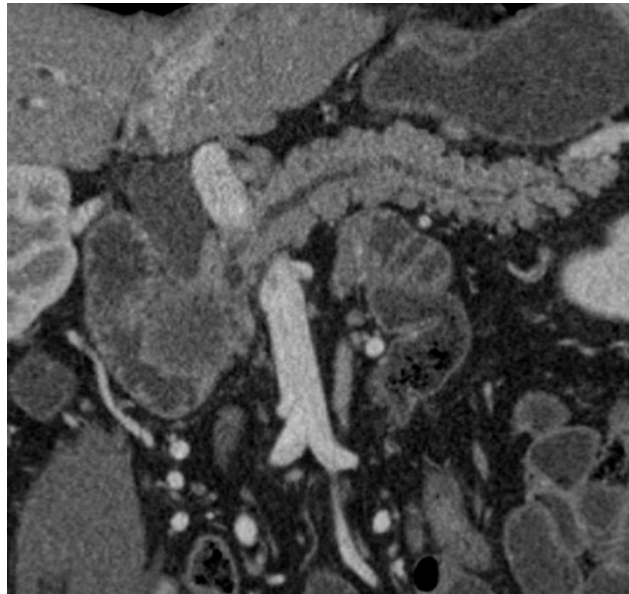
Itoh i sar su prikazali dijagnostičku tačnost intraduktalnog UZ i EUZ u prospektivnoj studiji koja je uključivala 32 pacijenta sa ampularnim karcinomom koji su podvrgnuti hirurškoj resekciji. Intraduktalni UZ je rađen perkutano i transpapilarno. Tačnost stejdžinga pomoću intraduktalnog UZ na osnovu TNM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

1.4.5 Kompjuterizovana tomografija (CT)

Uprkos prednostima ultrazvuka, visoka preciznost i reproducibilnost kompjuterizovane tomografije (CT) i njena rasprostranjenost čine je najkorisnijim i često i najisplativijim testom u proceni pacijenata sa sumnjom na periampularni malignitet [9]. CT može detektovati prisustvo mase na pankreasu od 1cm i isto tako omogućiti važne informacije o nivou bilijarne opstrukcije, u odnosu na pankreasni parenhim ukoliko masa nije nadjena ili teska za detekciju. Optimalna tehnika procene periampularnog regiona uključuje davanje i intravenskog i oralnog kontrasta, akviziciju od 1-3mm preseka tokom zadržavanja daha, u arterijskoj i portovenskoj fazi. [9,12]. Preseci dobijeni tokom rapidnog davanja intravenskog jodnog kontrasta rezultira u povećanju atenuacije parenhima, kao i kontrastnom prebojavanju velikih peripanreatičnih krvnih sudova. Ovakva tehnika ne samo da pokazuje zahvatanje velikih krvnih sudova kao što su portna vena ili gornji mezenterični kompleks, što bi sugerisalo neresektabilnost. CT ima skoro 100% senzitivnosti za otkrivanje metastaza na jetri, od najmanje 1,5cm veličine (10). Isto tako pokazuje prisustvo ascitesa i peritonealnih metastaza. Značaj CT-a leži u odsustvu tehnički nezadovoljavajućih pregleda i visokoj preciznosti u detekciji i stejdžingu periampularnih karcinoma. Pozitivna prediktivna vrednost povezana sa CT određivanjem neresektabilnosti je veća od 90% . Magnetna rezonanca (MR) je jednaka po senzitivnosti, ali ne i veća u odnosu na CT za kako otkrivanje tako i za stejdžing periampularnih tumora; međjutim, iziskuje veći trošak [9,12,19]. Ona nudi prednost izbegavanja izlaganju radijaciji ili korišćenja jonskog

kontrasta, te je stoga prikladnija metoda za pacijente sa alergijom na kontrast ili za pacijente sa renalnom insuficijencijom.

Kompjuterizovana tomografija (CT) može da bude i inicijalna imidžing metoda jer pruža precizne informacije u pogledu stepena proširenosti maligniteta ampule. Danas je u širokoj upotrebi multidetektorska kompjuterizovana tomografija (MDCT) koji kreira visoko kvalitetne zakrivljene multiplanarne reformacije u cilju procene ampularnih neoplazmi [9,13,19,67] (Slika12).



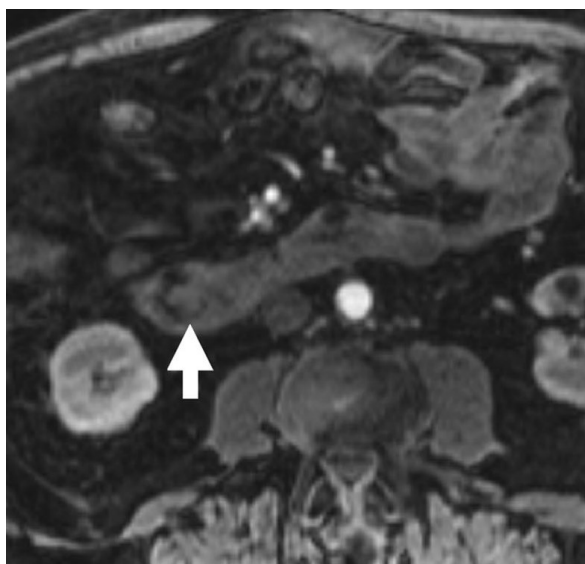
Slika 12. MDCT prikaz karcinoma ampule

Prednost CT-a je u detekciji udaljenih metastaza i udaljenih malignih limfadenopatija. U koliko nema znakova udaljenih metastaza na CT-u, endoskopskim ultrazvukom (EUZ) se može detaljno pregledati ampula, što omogućava postavljanje dijagnoze i određivanje stadijuma bolesti ultrazvučnim putem [67,68].

1.4.6 Magnetna rezonanca (MR)

Magnetna rezonanca omogućava detaljan prikaz ampule i periampularnog tkiva [9,12]. Kod 95% tumora, MR pomoću visoke prostorne rezolucije prikazuje lokalizaciju i širenje periampularnih tumora. Senzitivnost, specifičnost, preciznost i pozitivna prediktivna

vrednost visokorezolutivne MR za procenu tumorske invazije u okolno tkivo iznosi 88%, 100%, 96%, i 100% [9,12,14,69,70]. Ostaje nejasno da li MR može pružiti dodatne informacije vezane za stadijum tumora, obzirom na njegovu slabiju senzitivnost u proceni vaskularne invazije u odnosu na MDCT.



Slika 13.MR nalaz kod karcinoma ampule

Pozitronska emisiona tomografija (PET) može detektovati primarni ampularni malignitet, ali, njegova senzitivnost nije veća nego kod CT-a ili EUZ-a. Svakako, ova imidžing tehnika se smatra visoko senzitivnom metodom za detekciju okultnih udaljenih metastaza [68].

1.4.7 Klinička slika karcinoma ampule

Simptomi i znaci ampularnog karcinoma se mogu javiti kao posledica rasta tumorske mase ili se lezija može otkriti slučajno, tokom rutinskog pregleda [24].

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

Mehanička žutica je uobičajeni znak karcinoma papile [71]. 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 [72]. Opstruktivna žutica je znak uznapredovalog maligniteta i loš je prediktor preživljavanja. Temperatura i groznica zbog ascendentnog 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 [24].

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 pankreatitisa.

1.4.8 Preoperativni stejdžing

Cilj preoperativnog stejdžinga je određivanje koji su tumori potencijalno resektabilni a da nisu već metastazirali ili direktno zahvatili peripankreasne krvne sudove. Unapredjenje i poboljšanje preoperativnog imidžinga i uvođenje EUZ-a u kliničku dijagnostičku proceduru, omogućilo je bolju selekciju pacijenata za operaciju, sa mnogo manje pacijenata koji su proglašeni nereseptabilnim tokom operacije, i stoga minimiziraju nepotreban morbiditet. Neoperativne tehnike za tretman opstruktivne žutice uzrokovane periampularnim tumorima su takođe poboljšane i mogu da pruže adekvatnu palijaciju za najveći broj pacijenata sa nereseptabilnim neoplazmama. Iako je odgovor manje trajan nego kod hirurške palijacije, neoperativna palijacija je često najodgovarajuća terapija za pacijente sa kraćim očekivanim preživljavanjem. Ova poboljšanja neoperativnog lečenja su izbacila u prvi plan vaznost odgovarajućeg preoperativnog stejdžinga.

Modalitet koji se trenutno smatra najkorisnijim u stejdžingu pacijenata sa periampularim neoplazmama je dual phase CT, laparoskopija i EUZ. Multidetektorska kompjuterizovana tomografija (MDCT) je trenutno najvredniji imidžing modalitet, i igra ulogu kako u

postavljanju dijagnoze tako i u stejdžingu periampularnih neoplazmi. Njegova primarna prednost je visok stepen rezolucije za različite strukture unutar male regije kakva je ampula i periampularna zona, brzina pregleda kao i tehnicka sprovodljivost, manji trošak i neinvazivna priroda metode. CT može detektovati metastaze na jetri (>1cm) ili veće peritonealne implante. Okluzija velikih visceralnih arterija i vena u toj regiji mogu se pouzdano detektovati gubitkom perivaskularnog masnog plana, sa ili bez zadiranja u lumen krvnog suda ili prikazom venskih kolateralala u toj oblasti (fig 92.5). EUZ se primarno koristi za određivanje lokalnog stejdžinga i resektabilnosti. U slučaju nejasnog statusa limfnih čvorova, takođe se može iskoristiti za izvođenje FNA za citološku evaluaciju nodusa. Kakogod, EUS se ne može koristiti kao jedini modalitet određivanja stadijuma bolesti, s obzirom na njegovu nemogućnost da na pravi način isključi peritonelane ili hepatične metastaze, treba ga kombinovati sa CT ili laparoskopijom za kompletan stejdžing.

Ranija ograničenja CT-a odnosila su se na slabiju senzitivnost u otkrivanju lezija na jetri, omentumu ili peritonelanim duplikaturama koje su manje od 1cm u prečniku. U pokušaju da se identifikuju takve metastaze na neinvazivni način, laparoskopija je ranije bila indikovana kao metod izbora. U prošlosti, zagovornici laparoskopije su objavili da je više od 40% pacijenata prethodno pregledanih CT-om, imalo male metastaze na laparoskopiji (46). Međutim, sa pojavom imidžinga u dve faze i multidetektorskih CT uređaja, kompjuterizovana tomografija je postala efektivnija i senzitivnija u detekciji sumnjivih metastaza subcentimetarskih veličina. Iako dileme oko odluke da li se laparoskopija treba i dalje koristiti, najnoviji radovi su pokazali da određivanje stadijuma laparoskopijom nakon CT-a, čak i u slučaju kombinovanja sa laparoskopiskim ultrazvukom, ima ulogu da identifikuje samo dodatnih 10-14% pacijenata sa neresektabilnom bolešću (47,48). Ovi rezultati su čak i niži za pacijente sa ampularnim i duodennalnim tumorima (48).

U prošlosti, laparotomija je bila indikovana kod svih pacijenata da bi se došlo do dijagnoze. Međutim, danas je odluka o određivanju stadijuma periampularnih karcinoma pomoću laparoskopije visoko zavisna od algoritma tretmana bolesti od strane hirurga. Oni hirurzi koji favorizuju hirurško u odnosu na neoperativno (palijativno) rešavanje neresektabilnih tumora, smatraju laparoskopiju nepotrebnom, dok oni hirurzi koji smatraju da je endoskopska palijacija adekvatna za najveći broj pacijenata sugerišu da laparoskopija može smanjiti značajan broj pacijenata od morbiditeta nekurativne laparoskopije. Centri

koji istražuju neoadjuvantnu hemoterapiju i radijacione protokole takođe smatraju da je laparoskopija važna u detekciji peritonealnih metastaza i jetri i da uzorkuje tkivo za dijagnozu maligniteta kod onih pacijenata kod kojih je FNA bila neuspešna.

Stadijum bolesti kod ampularnih 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 :

T1 stadijum - tumor ograničen na ampulu Vateri

T2 stadijum - tumor infiltriše duodenalnu mukozu ili submukozu

T3 stadijum - tumor infiltriše pankreasno tkivo < 2 cm

T4 stadijum - tumor je infiltrisao > 2 cm pankreasnog tkiva

1.4.9 Hirurško lečenje karcinoma ampule

Svi ampularni tumori se moraju resekirati. Prihvatanje agresivnog pristupa lečenju ampularnih tumora je danas jedino opravdano.

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

petogodišnje preživljavanje je najveće za ampularne i duodenalne kancere. Bettschart isar. su 2004. godine prikazali da je preživljavanje nakon resekcijekarcinoma papile mnogo bolje nego nakon resekcije drugih periampularnih kancera. Stopa resektabilnosti ampularnih karcinoma je viša nego kod drugih periampularnih tumora i iznosi do 92%. Još od njenog otkrića od strane Whipple et al 1935 (44), pankreatoduodenektomija je bila najefektivniji tretman periampularnih karcinoma. Perioperativni morbiditet i mortalitet nastavili su da se smanjuju proteklih dekada, sa mortalitetom od 5% i manje, i morbiditetom od 30-40% očekivanim kod pacijenata koji se trenutno leče u specijalizovanim ustanovama (73).

Nekoliko autora je predložilo kriterijume koji dozvoljavaju primenu lokalne resekcije za neoplazme ampule Vateri [20,22] :

- 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.

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.

Iako postoji opšte slaganje da je duodenopankreatektomija metoda izbora za karcinome papile, optimalno lečenje za benigne neoplazme sa ili bez displazije, kao i maligne lezije sa mikroinvazijom, ostaje kontroverzno. Neki autori se zalažu za to da duodenopankreatektomiju 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 lokalna resekcija podrazumeva potrebu za endoskopskim postoperativnim praćenjem u slučajevima sporadičnih adenoma. Druga grupa ipak smatra da je lokalna resekcija prihvatljiva i adekvatna forma lečenja sa značajno smanjenim morbiditetom i mortalitetom u poredjenju sa duodenopankreatektomijom. Posner i sar su 2000.g pokazali da su posle lokalne resekcije benignih ampularnih tumora, čak i onih sa različitim stepenom displazije, stope recidiva niske. Beger i sar. su 1999. godine primetili da lokalna resekcija kod slučajeva gde je 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 [74]. 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 lokalna resekcija razumna opcija koja uključuje vilozne ili tubulovilozne adenome papile veće od 2cm, adenome papile sa displazijom visokog stepena i adenome sa karcinomom in situ [75]. Begeri saradnici su 1999. godine predložili lokalnu resekciju za pT1N0M0/G1-G2 kancere mukoze sa dodatkom limfadenektomije prednje i zadnje nodalne grupe glave pankreasa i supraduodenalnih limfnih nodusa [76]. Kod pacijenata koji nisu pogodni za duodenopankreatektomiju smatra se da lokalna resekcija daje šansu za dobru paliaciju i izlečenje.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Cilj ove studije je identifikacija i analiza radioloških kriterijuma ampularne multidetektoske kompjuterizovane tomografije u dijagnozi i razlikovanju dva subtipa ampularnih adenokarcinoma. Da bi se to postiglo neophodno je:

1. Prikazati i analizirati metodu optimizovanog i specifičnog protokola za pregled periampularne regije na multidetektorskoj kompjuterizovanoj tomografiji (MDCT)
2. Prikazati MDCT radiološku sliku dva tipa ampularnih adenokarcinoma
3. Definisati MDCT radiološke kriterijume i znake diferencijacije između dva tipa adenokarcinoma
4. Prikazati kliničko patološke karakteristike ampularnih karcinoma (distribuciju morfologije i veličine tumora, raspodelu po stadijumima tumora i statusu limfnih čvorova, stepen diferencijacije tumora).
5. Uporediti radiološki i histološki nalaz dva tipa adenokarcinoma
6. Odrediti dijagnostičku tačnost, specifičnost i senzitivnost MDCT-a u studiji kao i pozitivnu i negativnu prediktivnu vrednost

3. ISPITANICI I METODE

3.1 Populacija

Sprovedena studija obuhvatila je pacijente pregledane u Centru za radiologiju i MR, Kliničkog Centra Srbije, na Odeljenju dijagnostičkog imidžinga, jedinici MSCT 64, koji su potom operisani u periodu od 01.01.2007. godine do 31.12.2015. godine na Klinici za digestivnu hirurgiju - Prva hirurška klinika, Kliničkog centra Srbije kao i na Klinici za gastroenterologiju Kliničkog Centra Srbije. Radilo se o retrospektivnoj studiji ispitanika sa patološkom dijagnozom ampularnih adenokarcinoma koji su podvrgnuti preoperativnom postkontrastnom abdominalnom CT snimanju u našoj ustanovi. Izabrano je 83 pacijenta ali je 6 isključeno iz studije jer nisu bili podvrgnuti operativnom tretmanu zbog udaljenih metastaza: četiri pacijenta zbog prisustva metastaza na jetri (n=4) i dva pacijenta sa metastazama na plućima (n=2). Takođe, iz studije je isključeno 8 pacijenata sa karcinomom porekla glave pankreasa, 3 pacijenta sa karcinomom distalnog holedoha i 2 pacijenta sa karcinomom porekla duodenuma, koji su sekundarno zahvatili ampulu. Jedan manji broj pacijenata (3 pacijenta) 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. Oni nisu uzeti u obzir niti uvršteni u našu studiju. Starost, pol, preoperativni stejdžing i prisustvo žutice tokom dijagnoze su verifikovani kod svakog pacijenta.

U studiju su uključeni pacijenti po sledećim kriterijumima :

- 1) da su svi tumori porekla ampule (papile Vateri)
- 2) da su histopatološki dokazani maligni tumori (adenokarcinomi)
- 3) da se radi o tumorima bez udaljenih metastaza
- 4) da su analizirani pacijenti 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 ampulu
- 2) dokazani benigni tumori ampule
- 3) maligni tumori ampule 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, MDCT), nalaza iz operativnih listi i nalaza histoloških ispitivanja (endoskopskih biopsija, intraoperativnih „ex tempore“ biopsija i definitivnih histoloških pregleda).

Analizirano je ukupno 64 ispitanika. Formirane su dve grupe pacijenata na osnovu konačne histopatološke analize i svrstavanja u: a) grupu intestinalnih karcinoma ampule i b) grupu pankreatobilijarnih karcinoma ampule. Svi su preoperativno pregledani optimizovanim protokolom za ampularni MDCT, specifičan protokol za ciljani pregled ove regije [9].

3.2 Optimizacija Tehnike Pregleda

3.2.1 Ampularna Multidetektorska Kompjuterizovana Tomografija

Specifični pregled, optimizovan za MDCT evaluaciju ampularne regije MDCT se izvodi na multidetektorskom CT skeneru (naša ustanova koristi VCT Lightspeed 64; GE Healthcare, Milwaukee), koristeći bifaznu kontrastnu akviziciju. Za optimalnu detekciju ampularnih promena predlaže se tehnika iz četiri koraka [9]. Svi CT pregledi su izvedeni sa tehničkim parametrima koji su prikazani u tabeli 1.

Tabela 1. Ampularna multidetektorska kompjuterizovana tomografija: protokol i tehnički parametri

Tip Skenera	GE VCT Lightspeed 64
kV	120
mAs	500-750 (variabilno)
IV kontrastno sredstvo	Iopamidol 370 mgI/ml
Količina IV kontrasta	2ml/kg TT
Količina oralnog kontrasta	750-800 ml
Brzina ubrizgavanja	5 mL/s
Kasna arterijska faza	35-40 s
Venska faza	60-70 s
Kolimacija	1.5 mm
Kretanje table (mm)	2.5 mm
Debljina rekonstrukcije (mm/mm)	2.5/0.625mm
Preklapanje	0.9 - 1.2
Rekonstruktivni posprocesing algoritmi	MPR, CPR, minIP, MIP i VR*

*MPR: multiplanarna rekonstrukcija; CPR: kriva planarna rekonstrukcija; MinIP: minimalni intenzitet projekcije; MIP: maksimalni intenzitet projekcije; VR: volumni rendering

Pregledi su izvedeni sledećom tehnikom iz četiri koraka (Tabela 2).

Korak jedan: relativno velika količina oralnog kontrastnog sredstva (obično 750-800ml), se koristi za distenziju duodenuma, čime se dobija dobar vizuelizacioni prozor prema pankreasu, omogućavanje dobre vizualizacije pankreasnog parenhima i njegove delineacije od ampularne regije. Neutralna kontrastna sredstva, kao što su voda ili neobrano mleko, mogu da se koriste. Mleko bolje adherira i duže se zadržava u lumenu. Petnaest minuta pre akvizicije, pacijent se zamoli da popije 500 ml neutralnog kontrastnog sredstva, a onda i preostalih 250-300ml neposredno pre skeniranja. Poželjno je da oralno kontrastno sredstvo bude na sobnoj temperaturi (ne hladno), da bi se izbegli spazmi i brz prolazak kroz duodenum. Pozitivno oralno kontrastno sredstvo se mora apsolutno izbeći kod pacijenata sa suspektnom ampularnom masom: ne samo što će pozitivan kontrast prekriti bilo koju intraluminalnu masu duodenuma i ampule, već će potencijalni artefakti pozitivnog kontrasta (koji su mogući) prekriti i otežati evaluaciju suptilnih zadebljanja ili kontrastnih pojačanja unutar ampule i periampularne regije, sa mogućom štetnom interferencijom tokom postprocesinga i greškama u dijagnozi.

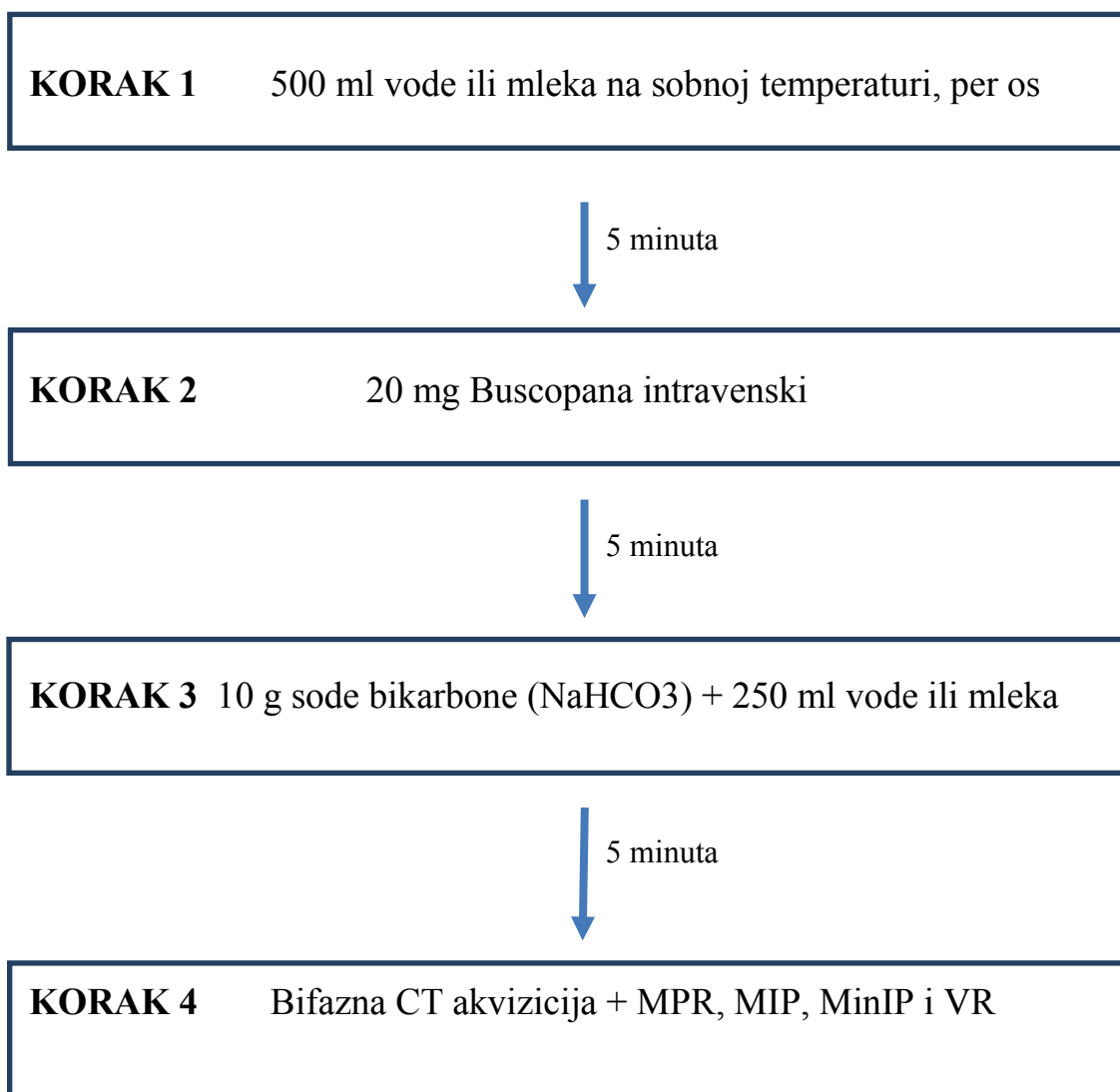
Korak dva: pet minuta nakon prve ingestije oralnog kontrastnog sredstva, intravenski se daje spazmolitik, u cilju relaksacije zida duodenuma, što dodatno pomaže u delineaciji i distenziji lumena, stvarajući odličan kontrast između zida duodenuma i okolnih struktura.

Korak tri: efervescentne karbonatne granule, stvaranjem ugljendioksida, distendiraju duodenum i pomažu delineaciju descendentnog dela duodenuma. Obično se daje uz poslednje dve čaše neutralnog kontrastnog sredstva i to oko 10g karbonatnih granula ili sode bikarbone. Desni zadnji kosi stav (desni polubok) je od pomoći kada se koristi ugljen dioksid za distenziju duodenuma, jer se na taj način dodatno isforsira prolaz kontrasta obogaćenog efervescentnim sredstvom.

Korak četiri: 15 minuta nakon prvog davanja oralnog kontrasta i 10 minuta nakon injekcije spazmolitika, radi se dvofazna CT akvizicija. Nakon intravenske injekcije 150ml nejonskog kontrastnog sredstva (Iopadimol 370 mg/ml; Isovue, Bracco Diagnostics,

Milan, Italy) brzinom od 5ml/s, rade se kasna arterijska i venska faza, 35-40 sekundi i 60-70 sekundi odloženog vremena, dok je pacijent u supinaciji ili desnom poluboku. Konfiguracija detektora je 3x1,5mm, sa pitch preklapanjem od 0,9-1,2 koji stvara bazične preseke debljine 3mm.

Tabela 2. Pregled ampularne regije iz 4 koraka



Ovakav način snimanja ne samo da rezultuje kvalitetnom demarkacijom lezije koja je u duodenumu ili vezana za njega (ampularno i periampularno), već jasno pokazuje i

konfiguraciju magistralnih krvnih sudova splenomezenteričnog kompleksa, kao što su portna vena ili grane celijačnog stabla i gornjeg mezenteričnog kompleksa. Arterijska faza je korisna za identifikaciju hipervaskularnih tumora (na primer: ampularni karcinoidi, pankreasni neuroendokrini tumori, hipervaskularni GIST), fina mukozalna kontrastna pojačanja i zadebljanja, tumorsku neovaskularizaciju kao i za procenu arterijske invazije i anatomije preoperativno. Venska faza se koristi za evaluaciju tradicionalno hipovaskularnih metastaza u jetri kao i tumora u pankreasu, lokoregionalne limfadenopatije i zahvaćenost venske vaskulature tumorom [4]

3.2.2 Tehnike postprocesinga

Posle akvizicije, po učinjenom snimanju i dobijanju sirovih osnovnih preseka u transverzalnoj (aksijalnoj) ravni i standardnih multiplanarnih rekonstrukcija (MPR), pristupa se naprednim softverskim algoritmima za interpretaciju, i mi smo koristili četiri sledeće: trodimenzionalni 3D volumni rendering (VR), minimalni intenzitet projekcije (min IP), maksimalni intenzitet projekcije (MIP) i krive planarne reformacije (CPR). Volumni rendering (VR) je kompleksni, intenzivni kompjuterski generisani softverski algoritam koji obeležava svaki tkivni ekvivalent piksela (tzv.voksel) specifičnom transparentijom na skali sive boje, bazirano na kontrastnoj atenuaciji. Zato VR tehnika postprocesinga daje najbolju mekotkivnu definiciju i karakterizaciju od svih raspoloživih 3D tehnika i vitalna je komponenta analize bilijarnog stabla, uključujući ampularnu regiju. Tehnika je senzitivna ne samo u vizuelizaciji opstrukcije lumena u bilijarnom stablu kome pripadaju distalni holedoh, distalni pankreasni kanal i ampula, već naglašava suptilna zadebljanja i kontrastna pojačanja unutar samog zida suspektne regije (4,5).

Rekonstrukcije minimalnog intenziteta projekcije (minIP) naglašavaju tkivne ekvivalente piksela (voksele) nižih kontrastnih atenuacija, čineći ih ekstremno korisnim i vizuelizaciji tubularnih i kanalikularnih struktura ispunjenih fluidom, kao što je bilijarno stablo ili pankreasni kanal, posebno kada su opstruisani i dilatirani (6,7).

Rekonstrukcije maksimalnog intenziteta projekcije naglasavaju voksele visih kontrastnih atenuacija, posebno onih struktura ispunjenih kontrastom a to su krvni sudovi. Ova tehnika postprocesinga je korisna u vizuelizaciji arterijskog i venskog vaskularnog stabla i proceni njihove infiltracije.

Imajući u vidu da su postojeće putanje ekstrahepatičnog bilijarnog stabla kao i njihove anatomske varijacije usmerene u više ravni a nikada u frontalnoj, sagitalnoj ili transverzalnoj izolovano, njihova konačna vizuelizacija u svakoj ponaosob je otežana a nekada i nemoguća. Zato se koristi četvrti postprocesing modalitet, tzv. krive planarne reformacije (CPR) koje omogućavaju da se bilo koja tubularna struktura u celosti prikaže u jednoj ravni od početka do kraja. Na taj način je moguće prikazati anomalije i unutar najsitnijih regija kako lumena tako i zida, reda velčine od 1-3 mm. Duodenopankreasni žljeb je evaluiran korisćenjem krivih planarnih rekonstrukcija.

3.3 Analiza snimaka

Svi ispitanici su bili pregledani od strane jednog radiologa, sa 12 godina iskustva u tumačenju abdominalnog CT-a koji je bio upoznat sa činjenicom da su svi pacijenti imali dijagnozu ampularnog adenokarcinoma ali uskraćen za patološki nalaz što se podtipa adenokarcinoma tiče. Sledeći nalazi na snimcima su uzimani u obzir i kategorisani na ovaj način:

1. Morfologija lezije: “nodularni” ili ”infiltrativni” oblik. Tumorska masa se opisuje kao “nodularna” ako pokazuje polipoidni izgled u vidu dobro ograničene prominencije koja štrči u lumen duodenuma ili prema CBD ili MPD kanalima; lezija je smatrana “infiltrativnom” ako je slabo demarkirana lezija uočena u nivou CBD/MPD zajedničkog kompleksa.

2. Duodenopankreasni žljeb: “slobodan” ili ”fiksiran”. Duodenopankreatični žljeb (DP) je tanak prostor postavljen između drugog segmenta duodenuma i glave pankreasa. Sadrži masno tkivo, arterije i vene, nerve i limfne noduse. Normalno se na MDCT duodenopankreasni žljeb vidi kao homogeni tanak plan masnog tkiva. Svaki gubitak ovog plana, sa pratećom invazijom od strane ampularne mase, se označavao kao “fiksiran” žljeb. DP žljeb se evaluira korišćenjem krive planarne reformacije.
3. Duktalna dilatacija: prisutna ili odsutna, ukoliko je prisutna, opisana je lokacija (MPD ili CBD) i maksimalnu dilataciju (u mm).
4. Oblik papile: “izbočena” – kada papila prominira u lumen duodenuma – ili “retrahovana” – kada se papila povlači ka CBD.
5. Zahvatanje pankreatoduodenalne arterije: “prisutno” ili ”odsutno”. Smatra se da je pankreatoduodenalna arterija zahvaćena ukoliko je lumen arterije ili sužen ili zahvaćen tumorom.
6. Duktalna infiltracija: “prisutna” ili ”odsutna” pojava abruptnog odsecanja ili amputacije CBD ili MPD. Duktalna amputacija je smatrana prisutnom ukoliko su CBD i/ili MPD naglo prekinuti u nivou ampule i nisu mogli biti vizuelizovani nijednom post-procesing tehnikom.
7. Postkontrastno pojačanje lezije (denzitet): “hipervaskularna” (hiperdenzna) ili ”hipovaskularna” (hipodenzna) lezija bila je analizirana tokom kasne arterijske faze i upoređivana u odnosu na zid duodenum.

U nastavku, pretpostavljena dijagnoza subtipa adenokarcinoma, na bazi svih karakteristika, je bila predložena za svaki od slučajeva. Slučajevi su se smatrali intestinalnim ili pankreatobilijarnim tipom ako su pokazivali MDCT osobine indikativne za svaki tip adenokarcinoma ponaosob, i to na sledeći način: MDCT imidžing karakteristike su smatrane pretpostavljenim za intestinalni ili pankreatobilijarni tip adenokarcinoma na bazi patoloških, hirurških i MR karakteristika opisanih u literaturi. Infiltrativna morfologija, retraktilna papila, prisustvo pojedinačne ili kombinovane CBD i/ili MPD infiltracije i dilatacije, zahvatanje pankreatoduodenalne arterije i “fiksirani” duodenopankreasni žljeb bili su indikativni za pankreatobilijarni tip adenokarcinoma; nodularna morfologija, ne-

retraktilna papila, odsutnost CBD i MPD dilatacije, “slobodan” duodenopankreasni žljeb i pankreatikoduodenalna arterija bez infiltracije, smatrani su indikativnim za intestinalni tip adenokarcinoma (3,14,20).

3.4 Endoskopska evaluacija

Endoskopska evaluacija se izvodi endoskopskim dudenoskopom (Olympus Therapeutic duodenoscope TJF-160VR, Olympus America Corp. Melville, NY) sa pacijentom okrenutim na levu stranu. Nakon što duodenoskop prođe kroz želudac i bulbus duodenuma, pregleda se drugi segment duodenuma. A potom se prave slike velike duodenalne papile (Vaterova papila) i okolnog regiona. Kada je god to indikovano, 6-8 uzoraka za biopsiju se uzima sa ampule.

3.5 Hirurška intervencija

Svi pacijenti su bili podvrgnuti hirurškoj intervenciji radi resekcije ampularnog tumora: radikalna duodenopankreatektomija (DP) po Whipple ili pilorusno prezervirajućoj pankreatikoduodenalnoj resekciji (PPPD) i lokalna resekcija (LR). Tip rasta (infiltrativni vs polipoidni) i makroskopska infiltracija pankreasa, bilijarnih puteva i duodenuma je dobijena iz elektronske baze podataka ustanove u kojoj su rađene hirurske intervencije, zabeležene od strane hirurškog tima koji je izveo sve operativne zahvate. LR ili PD je sprovedena kod pacijenata gde je endoskopski utvrđen tumor promera do 20mm i koji na osnovu endoskopskog ultrazvučnog (EUZ) pregleda nije infiltrisao tkivo pankreasa (pTis/T1/T2). Tumori promera više od 20mm, sa (EUZ potvrđenom infiltracijom u pankreas (pT3/T4) tretirani su isključivo DP. Lokalna resekcija je bila rezervisana za ampularne karcinome koji su preoperativno bili u stadijumu T1N0M0 sa G1 ili G2 gradusom tumora. U slučajevima kada je operativni nalaz pokazao T>1, N>0 ili gradus tumora >G3 procedure su prevođene u PPPD.

3.6 Histološko ispitivanje

Histološko ispitivanje je obavljeno kod svih pacijenata. Makroskopsko patološko ispitivanje je izvedeno na otvorenim uzorcima sa resekcije koji su fiksirani formalinom, i označenim marginama resekcije, praćeno aksijalnom disekcijom glave pankreasa (perpendikularno dužoj osi duodenuma) u skladu sa preporukama standardizovanog patološkog ispitivanja [77,78]. Posebna pažnja je data lokaciji tumorske mase i udaljenosti od tumora do najbliže granice resekcije.

Uzorkovanje tkiva je bilo ekstenzivno i izvedeno u odnosu na tumorsko zahvatanje anatomskih struktura bitnih za određivanje T stadijuma kao i na invazivnost tumora i njegove granice resekcije. Nakon detaljne pretrage peripankreatičnog tkiva, svi regionalni limfni nodusi su poslani na histološku analizu. Parafinski blokovi i preseći debljine 4um obojeni hematoksilin-eozinom su pripremljeni nakon standardizovanih laboratorijskih protokola i pregledani i/ili provereni od strane dva iskusna patologa. Histološka obrada je uključila određivanje histološkog tipa i gradusa, lokalna i diskontinuirana invazija peritumorske regije, limfovaskularna i perineuralna invazija, limfonodalni status i direktno zahvatanje i/ili udaljenost od margina. Povezani patološki nalazi su takođe notirani na uzorcima Vaterove ampule, holedohusa, i ostatka pankreasa, uključujući pankreasne ili bilijarne duktalne intraepitelne neoplazme (PanIN and BiINs). Dodatna histohehemijska i/ili imunohistohehemijska bojenja su vršena u slučajevima sa nejasnom ćelijskom diferencijacijom uz upotrebu osnovnog panela antitela na citokeratin 7, citokeratin 20, hromogranin A, sinaptofizin kao i na apomucin MUC 1, MUC 2, MUC5AC i MUC 6 zbog određivanja mikroskopskog tipa ampularnih karcinoma, tj pankreatobilijarnog ili intestinalnog tipa ampularnih adenokarcinoma.

3.7 Statistička analiza

Deskriptivna statistika je izvedena za demografske i kliničke karakteristike ispitanika. Nezavisni studentov T -test je korišćen za upoređivanje godina, maksimalne CBD i MPD duktalne dilatacije između dve grupe. Upoređivanje između pola i uzrasta, učestalosti žutice, AJCC stadijuma bolesti podtipova tumora je izvedeno pomoću Hi-kvadrat i Fišerovog egzaktnog testa kada je god bilo moguće. Korelacija između imidžing nalaza sa grupom ampulanih karcinoma je urađena sa Hi kvadrat i Fišerovim testom verovatnoće kada je god to bilo moguće.

Kalkulisani su senzitivnost, specifičnost, pozitivna prediktivna vrednost (PPV), negativna prediktivna vrednost (NPV) i preciznost ampularnog MDCT u diferencijaciji subtipova ampularnih adenokarcinoma. Histopatoloska arhiva i rezultati za svakog pacijenta su uzeti kao referentni standard za statističku analizu.

Razlika sa P vrednošću manjom od 0,5 je smatrana značajnom. Sve statističke analize su sprovedene korišćenjem Med Calc Statistical Software za Windows, verzija 16.4.1 (MedCalc software, bvb Ostend Belgium).

4. REZULTATI

4.1 Demografske karakteristike

U studiju su bila uključena 64 pacijenta sa reseciranim ampularnim karcinomom koji su podvrgnuti preoperativnom ampularnom MDCT pregledu. Pacijenti sa pankreatobilijarnim podtipom ampularnog karcinoma su bili značajno stariji od pacijenata sa intestinalnim podtipom ($p=0.02$). Prosečna starost u IT grupi je 59,57 godina, a kod PB grupe 66,28 godina (Grafikon 1.). Muškarci su bili češće ugroženi ovim karcinomom, $n=40$ (62%) u odnosu na žene, $n=24$ (38%), ali nije bilo značajne razlike među polovima po ispitivanim grupama ($p=0,8$) (Grafikon 2). Karakteristike pacijenata (pol, godine i žutica u trenutku dijagnoze) su prikazane i klasifikovane u skladu sa podtipovima kancera (Tabela 3.) Žutica je bila značajno češća kod pacijenata sa pankreatobilijarnim podtipom karcinoma ($p=0.003$) (Grafikon 3).

4.2 Tumorski stadijumi po grupama

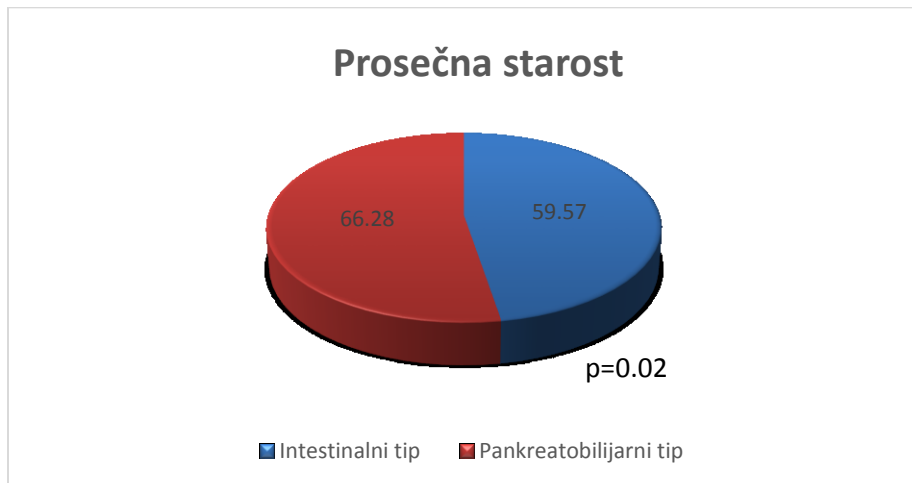
Dve podgrupe ispitanika su se značajno razlikovale i u stadijumu karcinoma ($p=0.004$), po AJCC određivanju stadijuma ampularnog adenokarcinoma, tako da se pankreatobilijarni podtip češće javljao kao uznapredovala bolest (Tabela 4). Ova razlika se može objasniti povećanom učestalošću žutice u pankreatobilijarnoj podgrupi.

Tabela 3. Demografske karakteristike pacijenata

	Intestinalni tip (28)	Pankreatobilijarni tip (36)	p-vrednost
Životno doba (godine)	59.57	66.28	0.02
Pol (Ž/M)	10/18	14/22	1.0
Žutica na pregledu	18 (64%)	36 (100%)	0.003

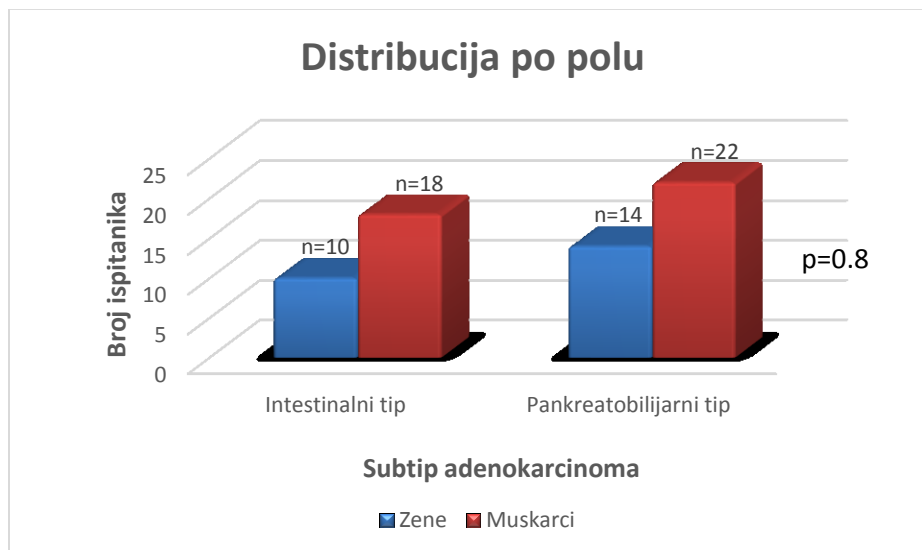
Tabela prikazuje da su muškarci su češće zahvaćeni karcinomom, ali bez statistički značajne razlike po subtipovima. Žutica je značajno češća kod pacijenata sa pankreatobilijarnim podtipom karcinoma.

Grafikon 1. Prosečna starost pacijenata po grupama



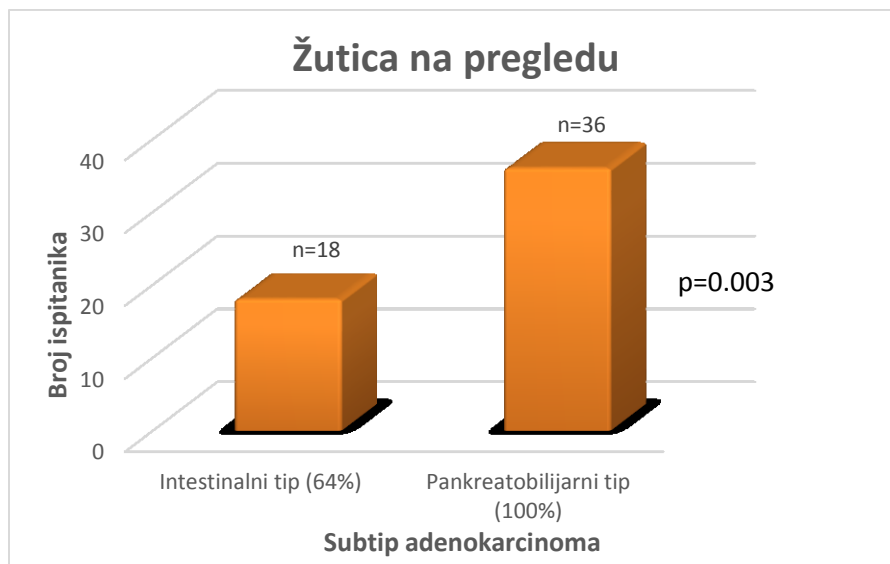
Grafikon pokazuje prosečnu starost pacijenata po grupama. U grupi ispitanika sa pankreatobilijarnim tipom karcinoma, prosečna starost je bila veća, ali bez statističke značajnosti.

Grafikon 2. Distribucija po polu



Muškarci su bili češće ugroženi ovim karcinomima ali nije bilo značajne razlike među polovima po ispitivanim grupama kada je reč o distribuciji dva različita tipa karcinoma

Grafikon 3. Učestalost opstruktivne žutice



Grafikon pokazuje statistički značajno češću pojavu žutice kao dominantnog znaka, kod pacijenata sa pankreatobilijarnim podtipom karcinoma

Tabela 4. Tumorski stadijumi po grupama ispitanika

AJCC tumorski stadijum	Intestinalni	Pankreatobilijarni	P=0.004
Stadijum 1A	5 (36%)	0	
Stadijum 1B	6 (43%)	4 (22%)	
Stadijum 2A	1 (7%)	8 (44%)	
Stadijum 2B	2 (14%)	6 (33%)	

Tabela pokazuje statistički značajnu razliku između dve podgrupe ispitanika po pitanju određivanja stadijuma ampularnih karcinoma - pankreatobilijarni podtip češće se javljao kao uznapredovala bolest

4.3 Analiza snimaka i karakteristike

Korelacija između nalaza na snimcima i tipa tumora je prikazana u tabeli 5.

Tabela 5. Karakteristike po subtipovima ampularnih karcinoma

MDCT karakteristike	Pankreatobilijarni subtip	Intestinalni subtip	p-vrednost
Morfologija lezije (oblik)			<0.0001
Nodularni	1	26	
Infiltrativni	35	2	
Izgled (oblik) papile			<0.0001
Protruzija	9	25	
Bez protruzije/retrakcija	27	28	
Duktalna infiltracija			0.003
Prisutna	36	19	
Odsutna	0	9	
Dilatacija holedoha			0.0004
Prisutna	36	22	
Odsutna	0	6	
Pridružena dilatacija Virsunga	26	8	
<i>Maksimalna dilatacija holedoha (mm)</i>	<i>15.61 (2.66)</i>	<i>14.43 (4.12)</i>	0.4
Duodenopankreasni žljeb			0.0009
Fiksiran	30	6	
Slobodan	6	22	
Pankreatoduodenalna arterija – infiltracija			0.004
Prisutna	24	4	
Odsutna	12	24	

Kontrastno pojačanje			0.1
Hiperdenzne	1	8	
Hipodenzne	35	20	

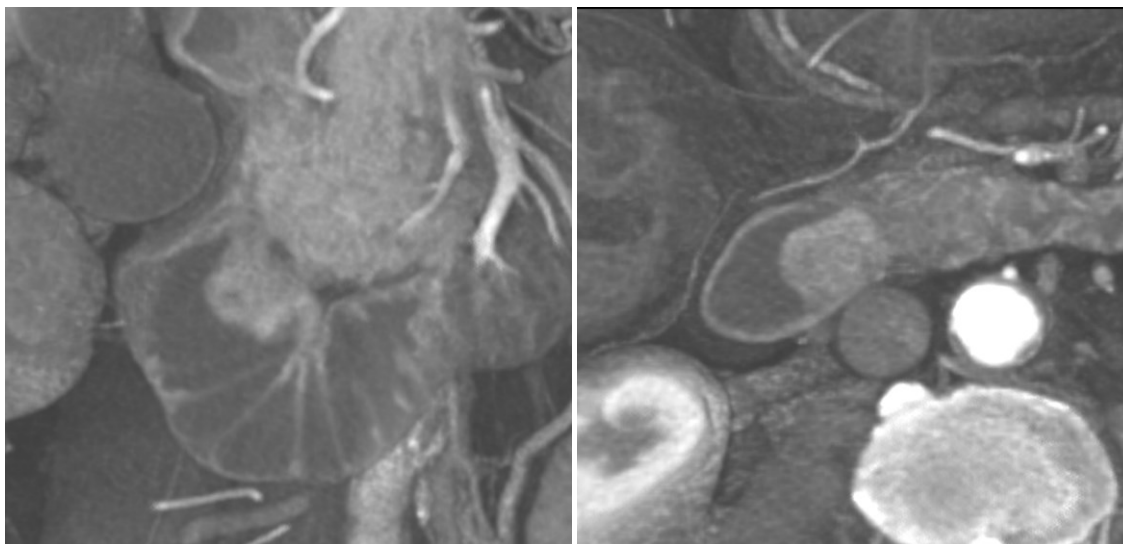
Tabela pokazuje statistički značajnu razliku između dva podtipa karcinoma, kada je reč o sledećim MDCT kriterijumima: morfologije, izgleda papile, duktalne infiltracije, zahvaćenosti duodenopankreznog žljeba i infiltracije pankreatikoduodenalne arterije

Generalno uzev, pankreatobilijarni tip tumora je pokazao značajno više infiltrativnu morfologiju, fiksiran duodenopankreasni žljeb, rast tumora ne-eksponiran u duodenum, retraktilnu papilu, zahvatanje pankreatoduodenalne arterije, naglo odsecanje (amputacija) CBD i/ili MPD i dilatiran CBD sa pridruženom MPD dilatacijom u 72, 22% slučajeva (26/36), sa prosečnom CBD dilatacijom od 15,61mm. Pankreatobilijarni tip tumora je bio hipovaskularan sa hipodenznim postkontrastnim prikazom u 34/36 slučajeva (94%).

Intestinalni podtip ampularnih adenokarcinoma je znatno češće imao nodularni oblik, pokazao slobodan duodenopankeratični žljeb, rast tumora eksponiran ka duodenumu, izbočenu papilu, bez zahvatanja pankreatikoduodenalne arterije, kombinovano naglo odsecanje CBD i MPD (znak dvocevke, „double duct) u 12/28 slučajeva. U 10/28 slučajeva (36%) CBD je bio dilatiran, sa prosečnom dilatacijom od 14,43mm. Intestinalni podtip ampularnih karcinoma je bio hipovaskularan (hipodenzan) u 20/28 slučajeva (71%).

4.3.1 Morfologija lezije

Ampularni adenokarcinom može pokazati kako nodularan tako i infiltrativan rast (Slike 14 i 15). Ova MDCT se pokazala visoko pouzdanom u dijagnostikovanju karcinomskih subtipova: svi intestinalni subtipovi su imali nodularan rast dok su svi karcinomi iz pankreatobilijarne grupe pokazali infiltrativnu formu rasta ($p < 0,0001$). Nodularan rast se bolje prikazuje ukoliko je duodenalni lumen distendiran uoči akvizicije (Slika14).

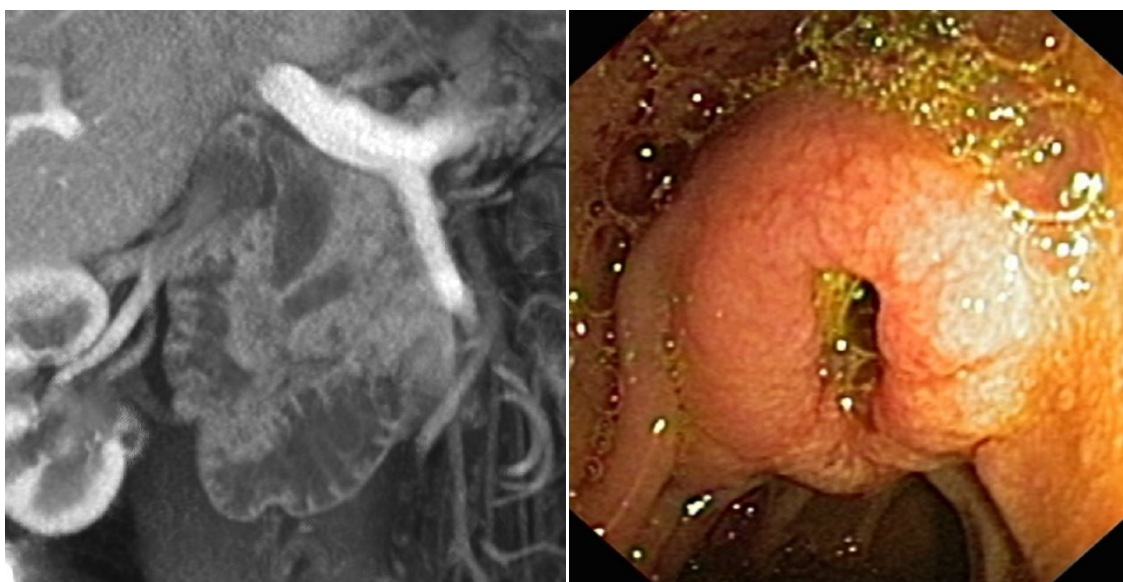


Slika 14. a) VR koronarna rekonstrukcija tokom kasne arterijske faze pokazuje nodularnu formu intestinalnog tipa karcinoma ampule, b) aksijalni prikaz iste – jasna demarkacija u distendiranom lumenu

4.3.2 Izgled papile

Izbočenje ili protruzija („bulging“) papile može se prepoznati ukoliko je lumen duodenuma dovoljno distendiran uoči pregleda (akvizicija).

Ova radiološka MDCT karakteristika je češće observirana unutar podgrupe intestinalnih karcinoma u 26/28 (93%) slučajeva, dok je 28/36 (78%) karcinoma pankreatobilijarnog podtipa pokazalo „retraktilnu“ papilu ($p < 0,0001$) (Slika 15).

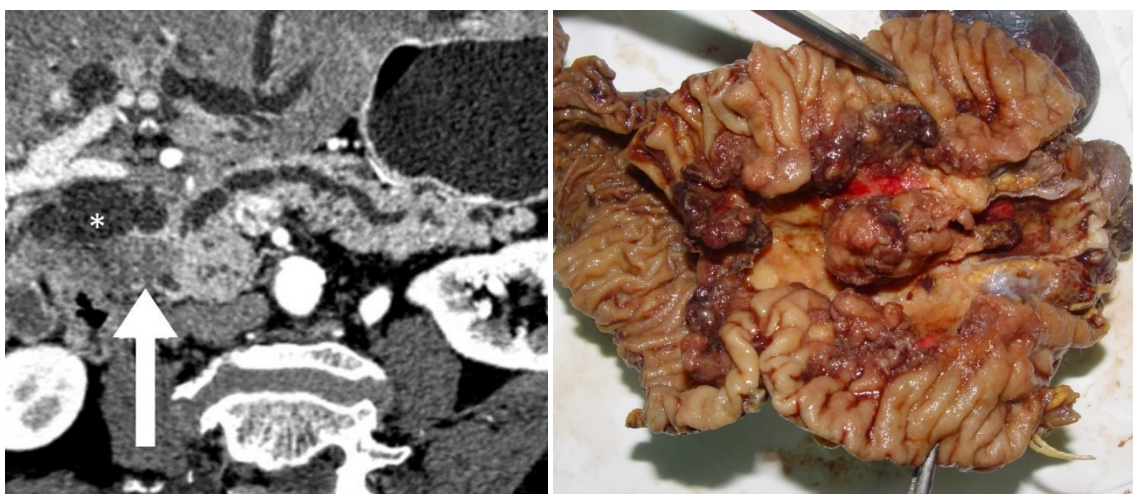


Slika 15. a) VR koronarna rekonstrukcija, kasna arterijska faza pregleda: nagli prekid oba duktusa i retrakcija papile kod pankreatobilijarnog karcinoma ampule. Nehomogena ampularna tumorska masa hipovaskularnog

prikaza, demarkacija prema duodenopankreasnom žljebu ne postoji b) endoskopska slika papile pokazuje deformantnu papilu i njenu retrakciju sa izgledom „ribljih usta”

4.3.3 Duktalna dilatacija

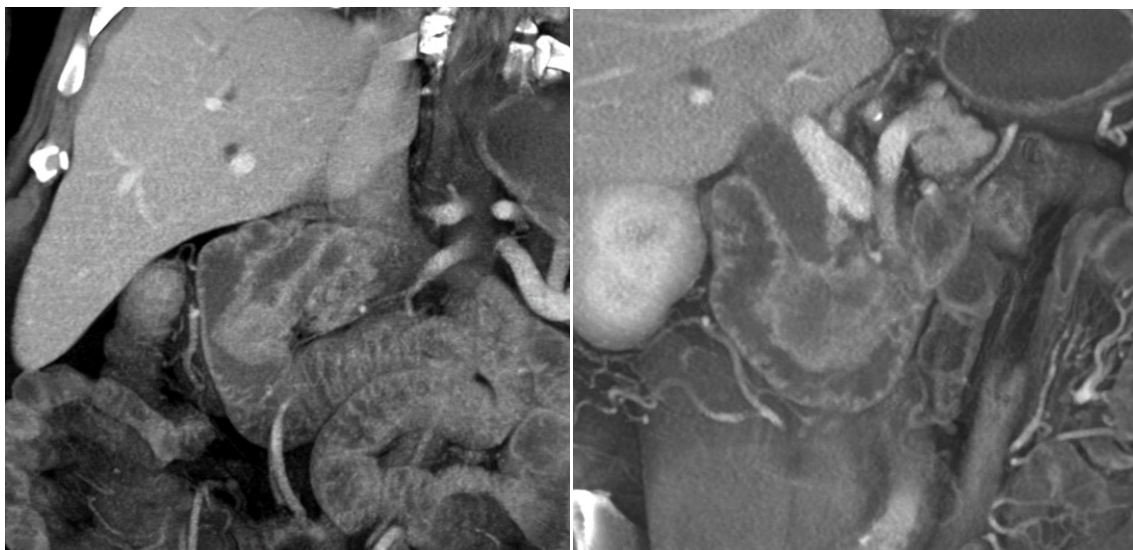
Dilatacija duktusa holedohusa (CBD) utvrđena je kod svih karcinoma iz pankreatobilijarne grupe, dok je u grupi intestinalnih karcinoma ona bila prisutna kod 10/28 (36%) ispitanika. Kombinovana, pridružena dilatacija glavnog pankreasnog kanala viđena je kod 26/36 (71%) ispitanika i to samo u pankreatobilijarnoj grupi, pokazujući karakterističan CT radiološki znak „dvocevke“ (double duct sign) (Slika 16). Razlika u maksimalnoj dilataciji holedoha, kad je bila prisutna, nije se pokazala značajnom između dve grupe ($p=0.4$).



Slika 16. a) CPR rekonstrukcija tokom kasne arterijske faze - infiltrativni, hipodenzni aspekt pankreatobilijarnog karcinoma ampule, sa dilatacijom oba duktusa (CBD i MPD) i znak dvocevke (‘double duct’); b) hirurski preparat (posle duodenopankreatektomije) pokazuje tumor koji infiltriše lumen posledično dilatiranog holedoha

4.3.4 Duktalna infiltracija (amputacija)

Naglo odsecanje (amputacija, abrupt cutoff) holedoha je observirano kod 16/28 (57%) slučajeva intestinalnog subtipa, i kod 36/36 (100%) pankreatobilijarnih slučajeva, kod kojih je pronađena i pridružena dilatacija pankreasnog kanala (MPD) u 24/36 (67%) slučajeva ($p<0.0033$) (Slike 16, 17).



Slika 17. a) MPR rekonstrukcija u frontalnoj ravni: protruzija (bulging) papile, jasno uočljiva unutar lumena distendiranog duodenuma. Naglo odsečen lumen holecloha i Virsunga (amputacija) – pankreatobilijarni tip karcinoma ampule; b) VR rekonstrukcija u frontalnoj ravni: infiltrativna forma uznapredovalog adenokarcinoma, pankreatobilijarni tip, sa izraženom hipodenznom kontrastnom atenuacijom. Infiltrisan duodenopankreasni žljeb.

4.3.5 Infiltracija pankreatikoduodenalne arterije

Zahvaćenost pankreatikoduodenalne arterije bila je znatno učestalija karakteristika unutar pankreatobilijarne podgrupe, prisutna u 24/36 (67%) ispitanika, i samo u 4/28 (14%) intestinalnih karcinoma ($p < 0,004$) (Slika 18). Mada, ova razlika može biti povezana sa različitom prevalencom uznapredovale bolesti unutar dve grupe, jer se pankreatobilijarni tip češće javljao sa uznapredovalom bolešću.

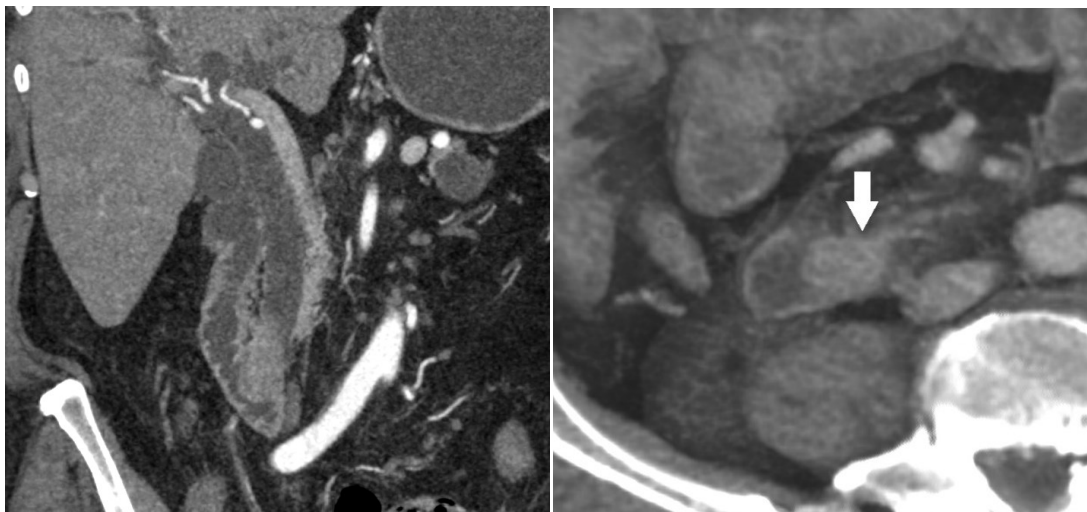


Slika 18. a) MIP frontalna rekonstrukcija: gornja pankreatikoduodenalna arterija (grana gastroduodenalne arterije) je brojaničasto izmenjenog i suženog lumena, zahvaćena pankreatikobilijarnim tipom ampularnog karcinoma; b) aksijalni prikaz tokom arterijske faze: pankreatikoduodenalna arterija je u tumorskom omeđivanju, mufu (encasement), od ampularnog karcinoma pankreatobilijarnog porekla

4.3.6 Duodenopankreasni žljeb

Fiksiranost duodenopankreasnog žljeba na MDCT-u je bila učestalija učestalija karakteristika unutar grupe pankreatobilijarnih karcinoma, prisutna u 30/36 (83%) ispitanika, dok je u grupi intestinalnih karcinoma dijagnostikovana samo kod 6/28 (21%) slučajeva ($p < 0,0001$). Hipotetički se može pretpostaviti da je ova CT karakteristika povezana sa dezmoplastičnom prirodom pankreatobilijarnih karcinoma, gubitkom adipoznog plana i posledičnom „fiksacijom“ duodenopankreasnog žljeba (Slika 19); međutim, korelacija između ove MDCT karakteristike i dezmoplastične reakcije nije vršena u našoj studiji.

Kod većine intestinalnih karcinoma, adipozni plan unutar duodenopankreasnog žljeba bio je očuvan i intaktan, a sam žljeb slobodan bez znakova fiksacije i infiltracije (Slika 20).



Slika 19. a) MinIP koronarna rekonstrukcija tokom kasne arterijske faze: prikazan je infiltrativni tumor, nehomogenog hipodenznog prikaza koji zahvata ampulu i distalni holedoh. Duodenopankreasni žljeb je fiksiran, adipozni plan unutar njega zbrisan, nehomogen i infiltrisan; b) aksijalna tomografija kod istog pacijenta pokazuje infiltraciju duodenopankreasnog žljeba i potpuni gubitak masnog plana unutar njega, zbog infiltrativnog nehomogenog tumora iz ampule, pankreatobilijarnog porekla

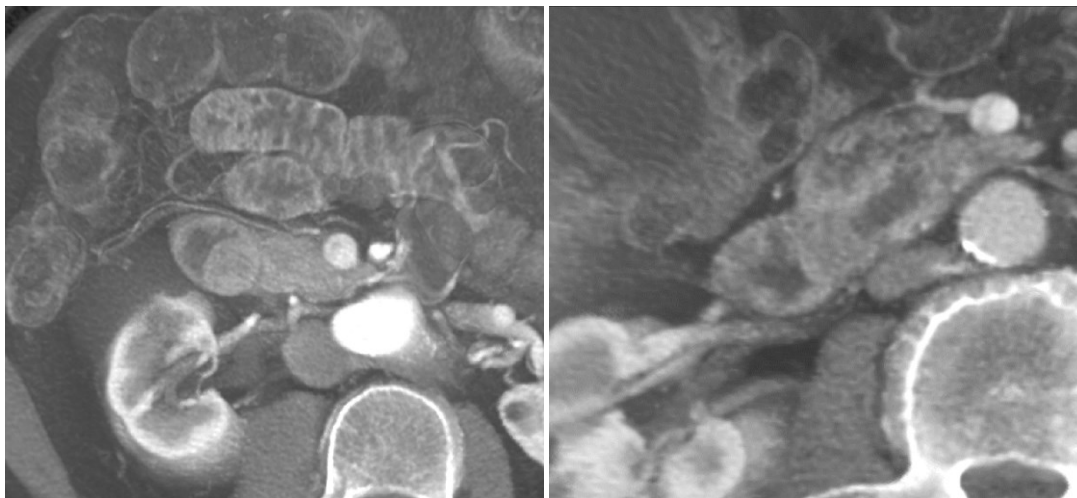
4.3.7 Densitet i veličina lezije

Oba subtipa adenokarcinoma bili su uglavnom nižih gustina (hipoedenzni) i slabijeg kontrastnog pojačanja: 34/36 (94%) ispitanika u pankreatobilijarnoj grupi i 20/28 (71%) u

intestinalnoj grupi (Slika 21). Nije bilo statistički značajne opservacije po pitanju kontrastnog pojačanja za dva tumorska podtipa ($p=0.14$).



Slika 20. a) Koronarna VR rekonstrukcija tokom kasne arterijske faze kod karcinoma intestinalnog tipa: adipozni plan unutar duodenopankreasnog žljeba je homogen i očuvan (strelica). Tumor ampule nodularne forme jasno demarkiran od žljeba i okolnog pankreasnog tkiva; b) VR-inverzna skala sive boje: ekspanirajući nodularni tumor ampule, holedoh dilatiran



Slika 21. a) VR aksijalna tomografija: intestinalni tip karcinoma, hipodenzne kontrastne atenuacije, jasno demarkiran od okoline, očuvanog zida duodenuma, nehomogen; b) VR aksijalna tomografija: pankreatobilijarni tip karcinoma, infiltrativni hipodenzni tumor koji zahvata zid duodenuma i duodenopankreasni žljeb, sa amputacijom Virsungu.

Veličina promene merena je kod ispitanika čija je ampularna masa bila dostupna i podložna merenju ($n=26$ za intestinalne i $n=31$ za pankreatobilijarne karcinome). Srednja veličina

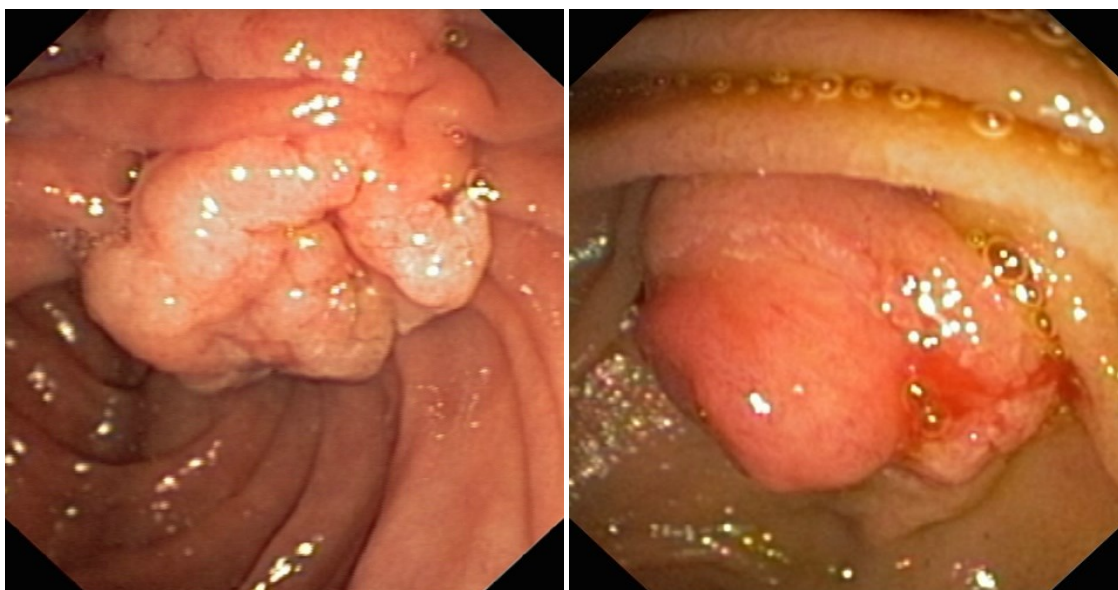
promene nešto je bila veća kod intestinalnog podtipa karcinoma (24mm +/- 0.8mm) nego kod pankreatobilijarnog (22mm +/- 0.6mm), bez statistički značajne razlike (p=0.1).

4.4 Senzitivnost, specifičnost, PPV i NPV

Kada su sve karakteristike uzete u obzir, MDCT je tačno prepoznao intestinalni tip adenokarcinoma u 24/28 slučajeva, sa 4/28 slučajeva netačno opisanih kao pankreatobilijarni tip tumora, dok su 6/36 pankreatobilijarnih karcinoma opisani kao intestinalni tipovi adenokarcinoma, sa predočenom senzitivnošću od 85.71% (interval poverenja u rasponu od 57.19% do 98.22%) i specifičnošću od 83.33% (interval poverenja od 58.58% do 96.42%) u razlikovanju intestinalnog tipa od pankreatobilijarnog tipa tumora. Ukupna dijagnostička tačnost, pozitivna prediktivna vrednost (PPV, sa intervalom poverenja od 51.91% do 95.67%) i negativna prediktivna vrednost (NPV, interval poverenja od 63.56% do 98.54%) ampularnog MDCT-a u razlikovanju dva patološka subtipa bila je 84.37%, 80% i 88.24% .

4.5 Endoskopski nalaz

Među 64 ispitanika, kod 53 je urađen endoskopski pregled (26 od 28 intestinalnih karcinoma; 27 od 36 pankreatobilijarnih karcinoma). Kod ostalih 11 pacijenata, 5 nije urađeno zbog tehničkih nedostataka i limitiranosti (kvar aparata i sl.), 4 pacijenta je posle urađene endoskopije napustilo ustanovu i prešlo u drugu, dok se 2 pacijenta posle endoskopije nisu više pojavili. Svi ispitanici sa intestinalnim tipom karcinoma na endoskopiji su pokazali extramuralnu prolaborajuću formu (Slika 22).



Slika 22. a) endoskopska slika karcinoma ampule: ekstraluminalna protruzija ampule papilarnog izgleda, sa višestrukim ulceracijama; b) polipoidno izbočenje papile sa tumorski izmenjenim izgledom i hemoragijskom površinom

Od 27 ispitanika sa pankreatobilijarnim karcinomom, 23 je pokazalo intramuralni rast a 4 ekstraluminalni rast ($p=0.04$). U kontekstu endoskopskih morfoloških karakteristika mukoze ampularnih adenokarcinoma, 23 od 26 pacijenata sa intestinalnim tipom karcinoma pokazalo je papilarni izgled, dok je većina pankreatobilijarnih lezija (25 od 27) pokazala ne-papilarnu endoskopsku formu ($p=0.001$) (Tabele 6 i 7)

Tabela 6. Endoskopski izgled mukoze

$p=0.001$

Endoskopski izgled mukoze (n=53)	Pankreatobilijarni	Intestinalni
Nepapilarni	25 (93%)	3 (12%)
Papilarni	2 (7%)	23 (88%)

Tabela pokazuje statistički značajno veću učestalost papilarne forme mukoze kod intestinalnog tipa karcinoma, dok je ne-papilarna forma prisutnija kod pankreatobilijarnog tipa

Tabela 7. Endoskopska morfologija ampularne lezije

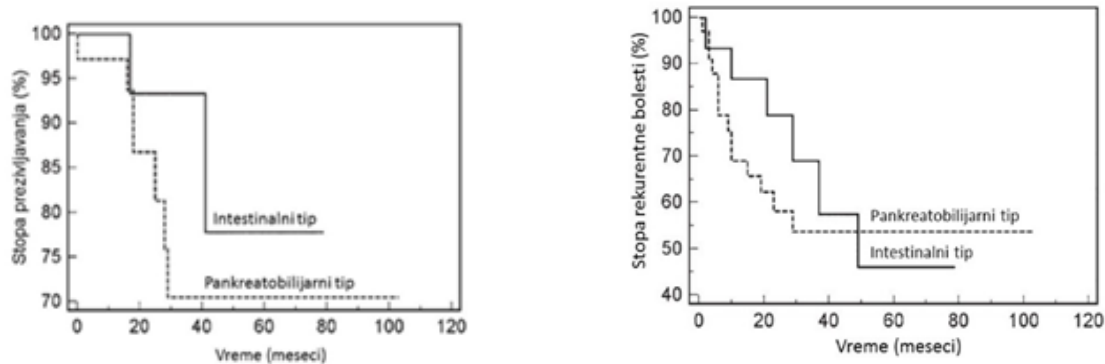
p=0.04

Endoskopska morfologija (n=53)	Pankreatobilijarni	Intestinalni
Intramuralna protruzija	23 (85%)	0
Ekstramuralna protruzija	4 (15%)	26 (100%)

Tabela pokazuje da pankreatobilijarni tipovi karcinoma statistički značajno češće pokazuju intramuralnu protruziju dok intestinalni tipovi ekstramuralnu protruziju

4.6 Klinički ishod

Opšta stopa preživljavanja u našoj studiji bila je viša kod intestinalnih karcinoma tokom totalnog perioda praćenja kao i stopa preživljavanja bez recidiva bolesti u prvih 48 meseci takođe veća kod grupe ispitanika od intestinalnih karcinoma. Ipak, razlika između dve grupe nije bila signifikantna (log-rank test, p=0.4 i p=0.5) (Kaplan – Meier krive, grafikon 4.)

Grafikon 4. Kaplan-Meier krive preživljavanja pacijenata u studiji

Krive preživljavanja pokazuju nešto višu stopu preživljavanja kod pacijenata sa intestinalnim tipom karcinoma, ali bez statistički značajne razlike među grupama

5. DISKUSIJA

Razlika između dva histopatološka subtipa ampularnih adenokarcinoma je prvi put opisana 1994 godine od strane Kimura i sar. [52]. Ova razlika je imala dijagnostičke, terapijske i prognostičke implikacije. U poređenju sa intestinalnim podtipom, pankreatobilijarni podtip adenokarcinoma ampule pokazao je lošiju prognozu, verovatno u vezi sa svojim diseminirajućim načinom rasta, tendencijom invazije perineuralnih omotača i svojom ekstenzivnom dezmodoplastičnom stromalnom reakcijom [3]. Smatra se da biološko ponašanje može da utiče na terapijski odgovor i prognozu [3,7]. Stoga, preoperativno razlikovanje ova dva podtipa uz pomoć neinvazivnih imidžing metoda je od najveće važnosti kod loših hirurških kandidata, kao što su pacijenti sa visokim hirurškim rizikom, komorbiditetima ili pacijenti sa metastatskom bolešću, a sve u cilju pomoći lekaru tako što će obezbediti specifično skrojen protokol lečenja pacijenata kod kojih je dijagnostifikovana ova bolest.

Iako radiolozi često svrstavaju ampulu u jednostavan i izolovani anatomski entitet, ustvari se radi o kompleksnom regionu sastavljenom od nekoliko različitih struktura kao što su distalni holeдох, distalni pankreasni kanal i okolni duodenum. Sa ovim u vezi, isti region pokriva više vrsta različitih epitela, uključujući intestinalni (porekla duodenuma), foveolarna mukoza (porekla Vaterove papile) i pankreatobilijarni epitel (porekla distalnog holedoha i pankreasnog kanala) [12]. Kao rezultat, iako se ampularni karcinomi često reprezentuju kao jednostavan i izolovani patološki entitet, u stvarnosti oni predstavljaju heterogenu grupu tumora koji rastu iz ampularne regije ali mogu imati različito biološko ponašanje, u zavisnosti od njihovog tačnog porekla. Generalno, patolozi dele ampularne tumore u tri grupe: tumori koji rastu iz duodenalnog epitela ampule, tumori koji se javljaju iz pankreatoduodenalnog epitela distalnog holedoha i Virsunga i intraampularni tumori koji pokazuju histološko preplitanje između dva navedena, sa kombinovanom duodenalnom i pankreatobilijarnom epitelijalnom morfologijom. Ovi tumorski tipovi mogu imati vrlo različite prognoze kao i biološko ponašanje. Intraampularni tumori intestinalnog porekla imaju tendenciju ka najboljoj prognozi od svih, kao rezultat njihove intraampularne prezentacije i intestinalnog porekla, kao i relativno rane kliničke prezentacije sa zuticom, kao posledica rane duktalne opstrukcije. Takođe, manje invazivna komponenta ovih tumora utiče na bolju prognozu pacijenata. Sasvim suprotno, karcinomi porekla pankreatobilijarnog epitela imaju goru prognozu, sa histologijom i kliničkim

tokom relativno sličnim pankreasnom adenokarcinomu. Konačno, karcinomi porekla duodenalne mukoze na papili imaju tendenciju većeg rasta i limfonodalnog metastaziranja ali prognostički vrlo slični duodenalnom adenokarcinomu [12]. Nezavisno od njihove patološke distinkcije i diverziteta, ovi tumori nisu se ranije mogli tačno razlikovati ni na jednom od imidzing modaliteta, uključujući i kompjuterizovanu tomografiju [13]. Ovakve lezije pokazivale su na ranijim studijama duktalnu infiltraciju i dilataciju različitog stepena, kao i diskretnu nodularnu masu ili slabo demarkirano mekotkivno zadebljanje u zoni ili blizu ampule. Ipak, naša studija je pokazala da korišćenjem specifičnog protokola pregleda sa kvalitetno pripremljenim i distendiranim duodenumom, kao i pažljivo odabranim tehnikama postprocesinga, senzitivnost sa ranije opisanih niskih 17% može porasti do 85% [13].

Ranije studije MDCT dijagnostike ampularnih tumora fokusirane su na razlikovanju ampularnih adenokarcinoma od benignih ampularnih poremećaja, dok studije adresirane na diferencijaciji dva tumorska subtipa još uvek nisu objavljene [9-11, 13]. Prema postojećoj literaturi, ampularni adenokarcinom može se manifestovati na MDCT-u kao nodularna masa lobuliranih ili infiltrativnih margina ili kao infiltrativna masa sa duktalnim zadebljanjem zidova i odloženim kontrastnim pojačanjem, uz prateće sekundarne znake, kao što su dilatacija holecista i intrapankreatičnog kanala, uočljive korišćenjem različitih postprocesing tehnika. Nedostatak standardnih protokola za evaluaciju ampule na MDCT-u, kao i potreba za brzim postprocesing tehnikama rekonstrukcije, utiču na potrebu ispitivanja značaja i uloge multidetektorske kompjuterizovane tomografije u diferencijaciji dva tumorska subtipa. Prethodna studija MR dijagnostike, identifikovala je neke imidzing kriterijume za dva tumorska subtipa: intestinalni tip tumora ima tendenciju da se prezentuje kao nodularno oblikovana lezija, izointenzna ili hipointenzna u T2 MR sekvencama i pokazuje ovalne defekte u punjenju distalnog holecista na MRCP-u, dok pankreatobilijarni tip kancera ispoljava i nodularni i infiltrativni način rasta ali bez ovalnog defekta u punjenju u distalnom holecistu [14]. Ova studija pokazuje kako se dva najčešća podtipa ampularnih karcinoma prikazuju različitim MDCT karakteristikama, i razlika između intestinalnog i pankreatobilijarnog tipa može biti tačno određena korišćenjem optimizovanog MDCT protokola.

Neka od poslednjih istraživanja ukazuju da bi intestinalni tip ampularnih karcinoma trebalo klasifikovati kao duodenalne karcinome zato što i jedni i drugi imaju isto embriološko molekularno poreklo a klinički ishod oba je bolji od pankreatobilijarnih karcinoma [1,2]. Takođe, kod oko 40% populacije ne postoji ampula u vidu zajedničkog ušća već se distalni holeдох i Wirsung dreniraju u duodenalni lumen odvojeno. Ampularni karcinomi se tipično manifestuju u vidu malih tumora u vreme dijagnoze zbog relativno brze pojave simptoma, dok je tumorska masa često neprimetna na dijagnostičkom imidžingu [52,79]. Žutica se javlja dok je tumor mali a može biti povezana i sa drugim simptomima kao što su mučnina, povraćanje ili bol u abdomenu. Ima nekoliko razloga za objašnjenje zašto su intestinalni tipovi ampularnih karcinoma prognostički bolji od pankreatobilijarnih. Intestinalni tip ima tendenciju intraluminalnog rasta prema duodenumu i često se prikazuje u polipoidnoj ili papilarnoj formi, dok je ekstraluminalna ekstenzija relativno retka, što je i naša studija pokazala. Papilarni ili polipoidni kanceri su prognostički bolji od invazivnih ili infiltrativnih kancera. Nediferencirani histološki tipovi karcinoma su ređi u grupi intestinalnih nego u grupi pankreatobilijarnih karcinoma. Limfatična diseminacija i perineuralna invazija su takođe ređi u grupi intestinalnih karcinoma.

U našoj studiji svi ispitanici su podvrgnuti MDCT pregledu sa optimizovanim i ciljanim protokolom za evaluacija ampule, koršćenjem duodenalne distenzije i postprocesing rekonstrukcija. I dok je duodenalna distenzija inicijalno bila predložena pre više od dvadeset godina i pokazala interesantne rezultate u detekciji ampularnih kancera, poslednja istraživanja u MDCT bilijarnoj evaluaciji pokazala su različite rezultate [9, 10, 11, 80-82]. Naša studija se bazira na duodenalnoj distenziji sa fluidom niske atenuacije i fokusirana je na usmerene postprocesing rekonstrukcije, posebno rekonstrukcije volumnog renderinga (VR). Volumni rendering je složeni kompjuterski algoritam koji naglašava specifični kolor i transparentiju na skali sive boje svakog voksela a na bazi njegove kontrastne atenuacije i relacije sa drugim okolnim tkivnim ekvivalentima [10]. Ova tehnika je krucijalna u analizi bolesti bilijarnog trakta na MDCT-u [83]. Naša studija je pokazala da je tehnika volumnog renderinga bila posebno korisna u detekciji i prezentaciji protruzije papile, u definiciji morfologije tumora, u delineaciji duktalne infiltracije i infiltracije duodenopankreatičnog žljeba.

Naši rezultati su pokazali da su morfologija lezije, oblik papile, prisustvo duktalne dilatacije i infiltracije, zahvaćenost pankreatikoduodenalne arterije i stanje duodenopankreasnog žljeba bili statistički različiti između dva subtipa ampularnih kancera, dok kontrastno pojačanje lezije, maksimalna dilatacija holedoha i veličina lezije nisu pokazali statističku različitost. Ampularni adenokarcinom se može ispoljiti u vidu nodularnog ili infiltrativnog rasta. Ova MDCT karakteristika je ekstremno tačna za dijagnozu i predikciju podtipa tumora, jer su u našoj studiji svi intestinalni podtipovi tumora imali nodularni rast dok su svi pankreatobilijarni tumori pokazali infiltrativni rast. Nodularni rast može biti opisan ukoliko je lumen duodenuma distendiran pre akvizicije. Ova razlika u makromorfologiji dva podtipa adenokarcinoma ampule može se dovesti u vezu sa primarnim poreklom tumora: intestinalni podtip adenokarcinoma se razvija iz intestinalne mukoze koja prekriva duodenalnu papilu i lako može prerasti u nodularni oblik zbog slobodnog rasta prema lumenu duodenuma, dok se pankreatobilijarni podtip adenokarcinoma razvija duž bilijarnog epitela unutar same ampule što može imati tendenciju i rezultat ka infiltrativnoj formi rasta (infiltrativni, periduktalni).

Dilatacija holedohusa je bila prisutna kod svih pankreatobilijarnih tumora i kod nekih intestinalnih slučajeva, iako se pridružena dilatacija MPD videla samo u pankreatobilijarnoj grupi. Ovo je dovelo do ispoljavanja tzv. „znaka dvocevke“ („double duct“ sign) na MDCT-u, karakterističnog za ekstenzivnu lokalnu duktalnu infiltraciju. Dvostruka duktalna dilatacija bila je prisutna isključivo u grupi pankreatobilijarnih karcinoma, dok je u grupi intestinalnih karcinoma ona izostala, uz prisustvo samo dilatacije holedoha (CBD). Znak „dvocevke“ bio je prisutan samo u grupi pankreatobilijarnog tipa karcinoma.

Prethodna studija o ulozi magnetne rezonance u razlikovanju subtipova ampularnih adenokarcinoma pokazala je da su oblik tumora, intenziteti signala tumora, prisustvo defekta u punjenju distalnog holedoha u korelaciji sa tumorskim subtipom [14]. Međutim, nije bilo korelacije po pitanju papilarne protruzije u ovoj studiji, iako je papilarna protruzija bila prisutna kod svih intestinalnih tipova karcinoma ampule, dok su svi pankreatobilijarni tipovi adenokarcinoma bili bez papilarne protruzije [14]. U ovoj MR studiji od strane Chung i sar., ipak, nije korišćen optimizovani protokol za duodenalnu distenziju, dok je u našoj studiji distenzija duodenuma sprovedena kod svih ispitanika [14]. Ovim se može

objasniti razlika u rezultatima vezano za vrednost metode u identifikaciji protruzije u odnosu na retrakciju ampule. U našoj studiji, najveći broj intestinalnih podtipova pokazao je papilarnu protruziju, dok je retrakcija papile bila češća u grupi pankreatobilijarnih karcinoma. Međutim, kod izvesnog broja ispitanika iz pankreatobilijarne grupe prikazala se i papilarna protruzija, ali se ona dovodi u vezu sa većom tumorskom masom (iako infiltrativnom) koja sekundarno, zbog specijalnog lokalnog mass efekta, vrši protruziju papile.

U našoj studiji takođe je evaluiran izgled duodenopankreasnog žljeba, zahvaćenost duodenopankreasne arterije i kontrastna atenuacija lezije na MDCT-u. Izgled duodenopankreasnog žljeba smatran je „fiksni“ ukoliko je tanak adipozni plan unutar njega bio direktno zahvaćen lezijom a sam žljeb nije mogao biti otvoren na krivim planarnim rekonstrukcijama. Fiksiran DP žljeb je izraz snažne dezmodoplastične reakcije posebno izražene kod pankreatobilijarnih tipova adenokarcinoma. Fiksiran izgled DP žljeba na MDCT je češće viđen u pankreatobilijarnoj grupi. Možemo izvesti hipotezu da je ova osobina povezana sa dezmodoplastičnom reakcijom koju pankreatobilijarni tip adenokarcinoma uzrokuje, sa gubitkom masnog plana i posledičnom fiksacijom DP žljeba, iako međusobna povezanost ovog svojstva i dezmodoplastične reakcije nije rađena i dokazana u našoj studiji.

Pankreatobilijarni tip adenokarcinoma ampule pokazuje dezmodoplastičnu reakciju češće od intestinalnog tipa [3,52]. Želeli smo da evaluiramo da li se „fiksiranost“ DP žljeba učestalije javlja kod pankreatobilijarnog tipa i da li ova karakteristika može biti korisna u razlikovanju subtipova adenokarcinoma ampule [3,6,52].

Tumor koji raste endoluminalno, i delom zauzima lumen duodenuma, je češće nađen kod intestinalnog podtipa karcinoma. Ova MDCT karakteristika se lako može prikazati i opisati ukoliko je lumen duodenuma distendiran pre akvizicije. Svi intestinalni podtipovi adenokarcinoma pokazali su eksponiran rast tumora, dok su je samo jedan pankreatobilijarni podtip bio smatran eksponiranim na MDCT.

Što se tiče duktalne infiltracije, naglo odsecanje (amputacija) lumena sa ushodnom bilijarnom dilatacijom je opisano kod svih pacijenata sa pankreatobilijarnim podtipom tumora i u nekoliko pacijenata sa intestinalnim podtipom tumora. Multiplanarni

rekonstruisani snimci načinjeni tokom softverskog postprocesinga su se pokazali vrlo korisnim u identifikovanju ovih varijanti duktalne infiltracije [10].

Oba podtipa ampularnih adenokarcinoma su bila većinom hipovaskularna, sa hipodenznim izgledom postkontrastno. Vezano za kontrastno pojačanje tumora, najčešći oblik za pankreatobilijarne subtipove bio je hipodenznost (niže kontrastno pojačanje), tokom kasne arterijske faze. [9,10,14,84]. Hipodenznost pankreatobilijarnih karcinoma se dovodi u vezu sa fibroplastičnom prirodom tumora, čija je vaskularna arborizacija i distribucija ređa i skromnija. U ovoj studiji, želeli smo da evaluiramo da li karakteristika kontrastnog pojačanja ampularnih karcinoma može da utiče na razlikovanje pankreatobilijarnih od intestinalnih tipova. Studija nije pokazala da je ovaj MDCT kriterijum faktor razlikovanja između dva subtipa adenokarcinoma. Kod izvesnog broja ispitanika u intestinalnoj grupi, postojala je hiperdenznost. Ona se objašnjava hipervaskularnim karakterom ranih stadijuma intestinalnih karcinoma, posebno u Tis stadijumima, i pokazuju više karakteristike adenoma, koji su po pravilu hipervaskularni.

Zahvaćenost pankreatikoduodenalne arterije je imidžing karakteristika češće opservirana u uznapredovalim stadijumima duktalnog adenokarcinoma pankreasa, i dovodi se u vezu sa perineuralnom invazijom [85]. Invazija pankratikoduodenalne arterije je bila češća u grupi pankratikoduodenalnog podtipa, iako ova pojava može biti povezana sa različitom prevalencom uznapredovale bolesti u ove dve grupe, jer se pankreatobilijarni podtip češće javlja sa uznapredovalom bolešću. Ne možemo isključiti ni činjenicu da se ova pojava češće javlja kod panreatobilijarnog podtipa zbog njegove tendencije da raste oko duodenopankreasnog žljeba, gde se ova arterija obično i nalazi. Rekonstrukcije maksimalnog intenziteta projekcije (MIP rekonstrukcije) mogu biti od koristi u evaluaciji vaskularnog zahvatanja tumora, jer su rađene kod svakog pacijenta sa sumnjivim zahvatanjem pankreatikoduodenalne arterije.

Želeli smo u studiji da evaluiramo da li se ova MDCT karakteristika češće viđa kod pankreatobilijarnog subtipa tumora, jer pankreatobilijarna diferencijacija ampularnih adenokarcinoma korelira sa perineuralnom i vaskularnom invazijom na histopatološkim analizama [6].

Naša studija ima nekoliko limitiranosti: prvo, radi se o retrospektivnoj studiji sa malim brojem ispitanika; drugo, dve grupe su se međusobno razlikovale po pitanju

tumorskih stadijuma, sa pankreatobilijarnim subtipom koji se javljao u uznapređovalijim stadijumima u odnosu na intestinalni. Ovo može da ima uticaja na imidžing radiološki nalaz, posebno po pitanju zahvaćenosti pankreatikoduodenalne arterije. Dalje, nije razmatran među-posmatrački dogovor, te stoga nije jasno da li bi nalazi CT snimaka bili lako protumačeni od strane drugih opisivača.

Konačno, rezultati su dobijeni korišćenjem novog i specifičnog ampularnog MDCT protokola, optimizovanog za pregled male regije, što za sada redukuje njegovu široku primenu u kliničkoj praksi.

6. ZAKLJUČCI

Sagledavajući aktuelnu problematiku, uz jasno zadate ciljeve, savremenu metodologiju, adekvatnu statističku obradu naših podataka, želeli smo u ovoj studiji da dođemo do zaključaka koji će doprineti izboru optimalnog protokola za MDCT pregled ampule zahvaćene karcinomima, utvrditi kriterijume za razlikovanje dva patološka subtipa karcinoma i na taj način unaprediti radiološku dijagnostičku proceduru koja bi imala široku primenu u budućnosti. Ova studija je pokazala kako MDCT može biti koristan u razlikovanju pankreatobilijarnog i intestinalnog podtipa adenokarcinoma preoperativno, omogućeno adekvatnom duodenalnom pripremom i distenzijom pre snimanja kao i upotrebom optimizovanog, specifičnog protokola za MDCT prikaz ampularne regije.

Naši zaključci su sledeći:

- Adenokarcinom ampule češće se javlja kod muškaraca nego kod žena
- Najveći broj obolelih je u sedmoj deceniji života
- Pacijenti unutar pankreatobilijarne grupe su značajno stariji
- Progresivna, opstruktivna žutica je dominantan znak bolesti i češća je unutar grupe pankreatobilijarnih karcinoma
- Postojala je značajna razlika u stadijumima bolesti između dve grupe; pankreatobilijarni tip adenokarcinoma se češće javljao kao uznapredovala bolest
- Morfologija lezije, oblik papile, prisustvo duktalne dilatacije i infiltracije, zahvaćenost pankreatoduodenalne arterije i stanje duodenopankreatičnog žljeba su MDCT znaci koji su pokazali značajnu razliku između dva podtipa adenokarcinoma ampule
- Kontrastno pojačanje lezije i maksimalna dilatacija hloedoha kao MDCT kriterijumi nemaju statističku različitost među podtipovima adenokarcinoma
- Najveći broj intestinalnih podtipova adenokarcinoma ima nodularni rast dok karcinomi iz pankreatobilijarne grupe pokazuju infiltrativni formu
- Duktalna dilatacija je prisutna unutar oba podtipa adenokarcinoma. Udružena, dvostruka dilatacija hloedoha i Virsungachešća je u pankreatobilijarnoj grupi
- Papilarna protruzija je češća kod intestinalnih karcinoma; u pankreatobilijarnoj grupi papilarna protruzija je ređa, dominira retrakcija papile
- Fiksiranost duodenopankreasnog žljeba je češća u grupi pankreatobilijarnih karcinoma
- Zahvaćenost pankreatoduodenalne arterije je prisutnija u grupi pankreatobilijarnih karcinoma. Osobina povezana sa izraženijom

dezmoplastičnom prirodom ovih tumora i tendencijom ka perineuralnom (perivaskularnom) širenju

- Intestinalni tipovi adenokarcinoma imaju eksponiran rast prema lumenu duodenuma, dok pankreatobilijarni imaju ne-eksponirani rast prema zidu duodenuma i duktalnom kompleksu
- Kontrastno pojačanje lezije nema statističku značajnost u razlikovanju dva karcinomska subtipa. Hipodenznost kao MDCT znak prisutan je dominantno unutar obe grupe
- Veličina tumora nema statističku značajnost u razlikovanju dva podtipa adenokarcinoma ampule
- Endoskopski, intestinalni tipovi adenokarcinoma uglavnom imaju papilarnu, prolaborajuću formu; dok pankreatobilijarni tipovi imaju ne-papilarnu formu i ne-prolaborajuću rast, unutar zida duodenuma
- Predočena senzitivnost i specifičnost u razlikovanju intestinalnog tipa od pankreatobilijarnog tipa iznosi 85.71% i 83.33%
- Ukupna dijagnostička tačnost, pozitivna predviđajuća vrednost (PPV) i negativna predviđajuća vrednost (NPV) ampularnog MDCT-a u razlikovanju dva patološka subtipa bila je 84.37%, 80% i 88.24%

Potrebno je prihvatiti činjenicu da je u našoj studiji, kao i u studijama većine drugih velikih centara, veličina uzorka još uvek isuviše mala da bi se dobili definitivni zaključci. Zbog toga, direktno poređenje između pacijenata po grupama i njihovih MDCT nalaza sa histopatološkim nalazom limitira statističku jačinu. Takođe, u našoj studiji je izostalo direktno poređenje sa endoskopskim nalazom, jer nije kod svih ispitanika urađen endoskopski pregled, dok je kod nekih izostala i histopatološka analiza. Međutim, prema kompletnim i ekstenzivnim podacima iz literature, serije sa ovakvim fokusom nisu rađene ranije. Možemo reći da su naši rezultati prvi u svetu kada je reč o MDCT razlikovanju dva patološka subtipa adenokarcinoma ampule. Ne mali broj pregledanih studija prikazuje multicentrične, zajedničke podatke sa uključenim peri-ampularnim neoplazmama. Mi smo karcinome distalnog hloedoha, pankreasa i duodenuma isključili iz studije i posledicno smanjili veličinu uzorka. Zato smo se u pregledu literature bazirali na jedoinstitucionalne studije za karcinome ampule bez analize lečenja karcinoma pankreasa i distalnog hloedohusa. Osnovna premisa naše studije je upotreba specifičnog i optimizovanog protokola za MDCT pregled ampule, koji je prihvaćen od referentnih centara u svetu. Primena takvog protokola pokazala je da senzitivnost pregleda i razlikovanje patoloških tipova karcinoma ampule može porasti od veoma niskih 17% do visokih 85%. Ipak,

protokol još uvek nema široku primenu u kliničkoj praksi kod nas, zato što je nov, zbog njegove specifičnosti, tehničkih i softverskih zahteva, kao i obučenosti radiologa za interpretaciju nalaza. Smatramo da će njegova ustaljena i svakodnevna primena u budućnosti omogućiti tačniju dijagnostiku i razlikovanje dva patološka podtipa adenokarcinoma ampule, čime će se uzorak ispitanika povećati a samim tim i statistička značajnost budućih, prospektivnih studija.

7. LITERATURA

1. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (2010) World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the digestive system, 4th edn. Lyon: IARC Press
2. Albores-Saavedra J, Henson DE, Klimstra DS (2000) Tumors of the ampullary region. In: Albores-Saavedra J, Henson DE, Klimstra DS (eds) Tumors of the pancreas: AFIP atlas of tumor pathology, vol 3. Washington, DC: American Registry of Pathology, pp 245–358
3. Chang DK, Jamieson NB, Johns AL, et al. (2013) Histomolecular Phenotypes and Outcome in Adenocarcinoma of the Ampulla of Vater. *J Clin Oncol* 31:1348-1356
4. Schueneman A, Goggins M, Ensor J, et al. (2015) Validation of histomolecular classification utilizing histological subtype, MUC1, and CDX2 for prognostication of resected ampullary adenocarcinoma. *Br J Cancer* 30;113(1):64-68
5. Frierson HF Jr (1989) The gross anatomy and histology of the gallbladder, extrahepatic bile ducts, Vaterian system, and minor papilla. *Am J Surg Pathol* 13(2):146–162
6. Westgaard A, Tafjord S, Farstad IN, et al. (2008) Pancreatobiliary versus intestinal histologic type of differentiation is an independent prognostic factor in resected periampullary adenocarcinoma. *BMC Cancer* 8:170
7. Schiergens TS, Reu S, Neumann J, et al. (2015) Histomorphologic and molecular phenotypes predict gemcitabine response and overall survival in adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *Surgery* 158(1):151-161
8. Kohler I, Jacob D, Budzies J, et al. (2011) Phenotypic and genotypic characterization of carcinomas of the papilla of Vater has prognostic and putative therapeutic implications. *Am J Clin Pathol* 135:202-211
9. Alessandrino F, Ivanovic AM, Yee EU, et al. (2015) MDCT and MRI of the ampulla of Vater (part I): technique optimization, normal anatomy, and epithelial neoplasms. *Abdominal Imaging* 40(8):3274-3291
10. Raman SP, Fishman EK (2014) Abnormalities of the distal common bile duct and ampulla: diagnostic approach and differential diagnosis using multiplanar reformations and 3D imaging. *AJR* 203(1):17–28
11. Nikolaidis P, Hammond NA, Day K, et al. (2014) Imaging features of benign and malignant ampullary and periampullary lesions. *Radiographics* 34(3):624–641
12. Chung YE, Kim MJ, Kim HM, et al. (2011) Differentiation of benign and malignant ampullary obstructions on MR imaging. *Eur J Radiol* 80(2):198–203

13. Chang S, Lim JH, Choi D, Kim SK, Lee WJ (2008) Differentiation of ampullary tumor from benign papillary stricture by thin-section multidetector CT. *Abdom Imaging* 33(4):457–462
14. Chung YE, Kim MJ, Park MS, et al. (2010) Differential features of pancreatobiliary- and intestinal-type ampullary carcinomas at MR imaging. *Radiology* 257(2):384–393
15. Albores-Saavedra J, Schwartz AM, Batich K, et al. (2009) Cancers of the ampulla of Vater: Demographics, morphology, and survival based on 5,625 cases from the SEER program. *J Surg Oncol* 100:598-605
16. Amini A, Miura JT, Jayakrishnan TT, et al. (2015) Is local resection adequate for T1 stage ampullary cancer? *HPB* 17(1):66–71
17. Park JS, Yoon DS, Park YN, Lee WJ, Chi HS, Kim BR (2007) Transduodenal local resection for low-risk group ampulla of vater carcinoma. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 17:737–742
18. Panzeri, F., Crippa, S., Castelli, P, et al. (2015) Management of ampullary neoplasms: A tailored approach between endoscopy and surgery. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 21(26):7970–7987
19. Alessandrino F, Souza D, Ivanovic AM, et al. (2015) MDCT and MRI of the ampulla of Vater (part II): non-epithelial neoplasms, benign ampullary disorders, and pitfalls. *Abdom Imaging* 40(8):3292-3312
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Howe JR, Klimstra DS, Moccia RD, et al. Factors predictive of survival in ampullary carcinoma. *Ann Surg* 1998;228:87–94.
24. Martin JA, Haber GB. Ampullary adenoma: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 2003;13:649–69.

25. Horiguchi S, Kamisawa T. Major Duodenal Papilla and Its Normal Anatomy. *Dig Surg* 2010; 27:90–93
26. Dowdy GS, Waldron GW, Brown WG: Surgical anatomy of the pancreatobiliary ductal system. *Arch Surg* 1962; 84: 229–246
27. Androulakis J, Colborn GL, Skandalakis PN, Skandalakis LJ, Skandalakis JE (2000) Embryologic and anatomic basis of duodenal surgery. *Surg Clin N Am* 80(1):171–199
28. Kim TU, Kim S, Lee JW, et al. (2008) Ampulla of Vater: comprehensive anatomy, MR imaging of pathologic conditions, and correlation with endoscopy. *Eur J Radiol* 66(1):48–64
29. Kamisawa T, Okamoto A: Biliopancreatic and pancreatobiliary refluxes in cases with and without pancreaticobiliary maljunction: diagnosis and clinical implications. *Digestion* 2006; 73: 228–236.
30. Kamisawa T, Tu Y, Nakajima H, et al: The presence of a common channel and associated pancreaticobiliary diseases: a prospective ERCP study. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 273–279.
31. Stolte M: Some aspects of the anatomy and pathology of the papilla of Vater; in Classen M, Geene J, Kawai K (eds): *International Workshop. The Papilla Vateri and Its Diseases*. Baden-Baden, Witzstrock, 1979. pp 3–13.
32. 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
33. Martin JA, Haber GB. Ampullary adenoma: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 2003; 13:649–69.
34. Kimura W, Futakawa N, Zhao B. Neoplastic diseases of the papilla of Vater. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2004; 11:223–31.
35. 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.
36. Parc Y, Piquard A, Dozois RR, Parc R, Tiret E. Long-term outcome of familial adenomatous polyposis patients after restorative colectomy. *Ann Surg* 2004; 239:378–82.
37. Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, Dvorakova K, Garewal H. Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers. *Mutat Res* 2005; 589:47–65.

38. 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.
39. Das A, Neugut AI, Cooper GS, Chak A. Association of ampullary and colorectal malignancies. *Cancer* 2004;100:524–30.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Yuan LW, Tang W, Kokudo N et al. Disruption of pRb-p16INK4 pathway: a common event in ampullary carcinogenesis. *Hepatogastroenterology* 2005;52:55–9.
48. 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.
49. 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.

50. Khalid K, Alam MK, Wafaa AA, Ibrahim AT. Granular cell tumour of the ampulla of Vater. *J Postgrad Med* 2005;51:36–8.
51. 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.
52. Kimura W, Futakawa N, Yamagata S, et al. (1994) Different clinicopathologic findings in two histologic types of carcinoma of papilla of Vater. *Jpn J Cancer Res* 85 (2): 161–166
53. 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.
54. 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.
55. Clements WM, Martin SP, Stemmerman G, Lowy AM. Ampullary carcinoid tumors: rationale for an aggressive surgical approach. *J Gastrointest Surg* 2003;7:773–6.
56. Zyromski NJ, Kendrick ML, Nagorney DM et al. Duodenal carcinoid tumors: how aggressive should we be? *J Gastrointest Surg* 2001;5:588–93.
57. 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.
58. Hartel M, Wente MN, Sido B, Friess H, Buchler MW. Carcinoid of the ampulla of Vater. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:676–81.
59. 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.
60. 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.
61. Catalano MF, Linder JD, Chak A et al. Endoscopic management of adenoma of the major duodenal papilla. *Gastrointest Endosc* 2004;59:225–32.
62. Skordilis P, Mouzas IA, Dimoulios 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.

63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. Sugita R, Furuta A, Ito K, Fujita N, Ichinohasama R, Takahashi S. Periampullary tumors: high-spatial-resolution MR imaging and histopathologic findings in ampullary region specimens. *Radiology* 2004;231:767–74.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. Klein P, Reingruber B, Kastl S, et al. Is local excision of pT1-ampullary carcinomas justified? *Eur J Surg Oncol*. 1996;22:366 –371.

75. 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.
76. 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
77. Schlitter AM, Esposito I (2010) Definition of Microscopic Tumor Clearance (R0) in Pancreatic Cancer Resections. *Cancers* 2:2001-2010.
78. Campbell F, Foulis AK, Verbeke CS (2010) Minimum dataset for histopathological reporting of carcinomas of the pancreas, ampulla of Vater and common bile duct. London: Royal College of Pathologists.
79. Schlitter AM, Esposito I. Definition of Microscopic Tumor Clearance (R0) in Pancreatic Cancer Resections. *Cancers* 2010; 2:2001-2010.
80. Pandolfo I, Scribano E, Blandino A, et al. (1990) Tumors of the ampulla diagnosed by CT hypotonic duodenography. *Comput Assist Tomogr* 14(2):199-200
81. Blandino A, Scribano E, Gaeta M, Loria G, Pandolfo I (1994) Computerized tomography in gaseous hypotonic duodenography in the study of the pancreaticoduodenal area. *Radiol Med* 88(6):784-788
82. Kim S, Lee NK, Lee JW, et al. (2007) CT Evaluation of the Bulging Papilla with Endoscopic Correlation. *Radiographics* 27:4, 1023-1038
83. Yeh BM, Liu PS, Soto JA, Corvera CA, Hussain HK. MR Imaging and CT of the Biliary Tract. *Radiographics* 2009; 29(6):1669-1688
84. Kim JH, Kim MJ, Chung JJ, Lee WJ, Yoo HS, Lee JT (2002) Differential diagnosis of periampullary carcinomas at MR imaging. *Radiographics* 22(6):1335-1352

85. Deshmukh SD, Willmann JK, Brooke JJ (2010) Pathways of Extrapancreatic Perineural Invasion by Pancreatic Adenocarcinoma: Evaluation With 3D Volume-Rendered MDCT Imaging. *AJR* 194:668–674

Spisak skraćenica

AJCC – American Joint Cancer Committee
CBD – common bile duct (holedoh)
COX – ciklooksigenaza
CPR – kriva planarna rekonstrukcija
CT- kompjuterizovana tomografija
DP – duodenopankreatektomija
EPT – endoskopska papilotomija
ERCP – endoskopska retrogradna holangiopankreatografija
EST – endoskopska sfinkterotomija
EUZ – endoskopski ultrazvuk
FAP – familijarna adenomatozna polipoza
GICA – gastrointestinalni karcinomski antigen
GIST – gastrointestinalni stromalni tumor
LN – limfni nodus
LR – lokalna resekcija
MDCT – multidetektorska kompjuterizovana tomografija
MEN – multipla endokrina neoplazija
MinIP – minimalni intenzitet projekcije
MIP – maksimalni intenzitet projekcije
MPD – main pancreatic duct (glavni pankreasni kanal)
MPR – multiplanarna rekonstrukcija
MR – magnetna rezonanca
MRCP – magnetno rezonantna holangio-pankreatografija
MUC2 – apomucin
NPV – negativna predviđajuća vrednost
PET – pozitronska emisiona tomografija
pRb – protein retinoblastoma
PPPD – pilorus prezervirajuća pankreato-duodenektomija
PPV – pozitivna predviđajuća vrednost
Tis – tumor in situ
TNM – Tumor Nodus Metastaza
VR – volumni rendering

Biografija autora

Aleksandar (Miladin) Ivanović je rođen u Peći, 30.jula 1969.godine, gde je stekao osnovno i srednje obrazovanje. Medicinske studije je završio na Medicinskom fakultetu u Beogradu, 1994.godine, sa prosečnom ocenom 9,22. Tokom redovnih studija kandidat je sticao pedagoško iskustvo kao demonstrator za predmete Anatomija i Patologija (školska 1991/1992). Kao student prodekan Medicinskog fakulteta u Beogradu, izabran za školsku 1993/94, organizovao je i koordinisao rad studentskih kongresa (dva domaća i jedan inostrani), raspisivao konkurse i vršio izbor studenata demonstratora na institutskim predmetima. Specijalističke studije završio je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 2002.godine, u Institutu za Radiologiju Kliničkog Centra Srbije, i diplomirao sa ocenom 5. 2008.godine odbranio je magistarsku tezu na Medicinskom fakultetu u Beogradu, iz oblasti CT dijagnostike hipofaringealnih karcinoma. Obavljao je funkciju šefa MSCT jedinice Centra za radiologiju i magnetnu rezonancu u periodu od 2009-2010. Oktobra 2010. godine izabran u zvanje asistenta na katedri za radiologiju. Od tada učestvuje u nastavi za studente Medicinskog fakulteta u Beogradu i nastavi na engleskom jeziku za strane studente. Mentor je studentskih radova na domaćim i stranim kongresima. Radi kao lekar specijalista radiologije u Centru za radiologiju i MR Kliničkog Centra Srbije. Uža specijalnost i primarni istraživaki opus dr Ivanovića je fokusiran na dijagnostici oboljenja pankreato-bilijarnog trakta, sa posebnim osvrtom na savremenu MDCT dijagnostiku ove komplikovane regije. U sklopu kontinuiranog unapređivanja znanja na polju dijagnostičkog imidžinga, više puta je boravio u Sjedinjenim Američkim Državama a usavršava se kontinuirano u inostranstvu od 2004.godine (Davos, Florida, Denver, San Diego, Vašington, Skotsdejl, Havaji, Kalifornija, Harvard). Održao je više predavanja po pozivu na skupovima od nacionalnog značaja. Predavač je po pozivu Udruženja Abdominalnih Radiologa Amerike (SAR) čiji je redovni član. Do sada je objavio 35 radova u stranim časopisima, na domaćim i inostranim kongresima. Koautor je dva poglavlja u američkom udžbeniku digestivne radiologije "The textbook of gastrointestinal radiology, Gore-Levine", i koautor u knjizi "CT and MRI of abdomen and pelvis, Ros-Mortele. Govori tečno ruski i engleski jezik. Stanovnik je Beograda, otac jednog deteta.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a _____ Aleksandar Ivanović _____

Broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

“Uloga multideteksorske kompjuterizovane tomografije u dijagnozi i razlikovanju pankreatobilijarnog od intestinalnog tipa adenokarcinoma periampularne regije”

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, 20.11. 2016.god.

Aleksandar M. Mandić

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora _____ Aleksandar Ivanović _____

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada: " **Uloga multidetektorske kompjuterizovane tomografije u dijagnozi i razlikovanju pankreatobilijarnog od intestinalnog tipa adenokarcinoma periampularne regije**"

Potpisani: Aleksandar Ivanović

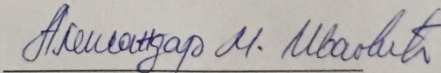
Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj koju sam predao/la na portal **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

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.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 20.11.2016.god.



Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku "SvetozarMarković" da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Uloga multidetektorske kompjuterizovane tomografije u dijagnozi i razlikovanju pankreatobilijarnog od intestinalnog tipa adenokarcinoma periampularne regije

koje je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom format 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

Potpis doktoranda

U Beogradu, 20.11.2016.god.

