



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE  
**COIMBRA**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANDRÉ FILIPE BENTO CORTESÃO

***ADENOCARCINOMA DA AMPOLA DE VATER – FATORES DE  
PROGNÓSTICO E SOBREVIVÊNCIA***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE CIRURGIA GERAL

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR JOSÉ GUILHERME LOPES RODRIGUES TRALHÃO

DOUTOR JOÃO MANUEL MARTINS SIMÕES

FEVEREIRO/2022

# **Adenocarcinoma da Ampola de Vater – Fatores de Prognóstico e Sobrevida**

TRABALHO FINAL COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO  
CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

## **Autores e Afiliações**

André Filipe Bento Cortesão <sup>1</sup>

Doutor João Manuel Martins Simões <sup>1,2</sup>

Professor Doutor José Guilherme Lopes Rodrigues Tralhão <sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

<sup>2</sup> Serviço de Cirurgia Geral, CHUC

<sup>3</sup> Unidade de Transplantação Hepática de Adultos, CHUC

<sup>4</sup> Coimbra Institute for Clinical and Biomedical Research (iCBR)

Departamento de Cirurgia Geral, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Morada Institucional: Praceta Professor Mota Pinto, 3004-561, Coimbra

Email: [cortesao.andre@gmail.com](mailto:cortesao.andre@gmail.com)

## Índice:

Acrónimos	4
Índice de Tabelas	5
Índice de Gráficos	5
Resumo	6
Abstract	7
Introdução	8
Materiais e Métodos	12
Resultados	14
Discussão	21
Conclusão	24
Referência Bibliográficas	25
Anexos	27

## Lista de acrónimos

AST – Aspartato aminotransferase  
ALT – Alanina aminotransferase  
Brb T - Bilirrubina total  
CA-19.9 – Carbohydrate antigen 19-9 / Cancer antigen 19-9  
CDX2 – Caudal Type Homeobox 2  
CEA - Carcinoembryonic antigen  
COX2 - Cyclooxygenase-2  
CPRM - Colangiopancreatografia por Ressonância Magnética  
DPC - Duodenopancreatectomia cefálica  
FA – Fosfatase alcalina  
GGT – Gama glutamil transferase  
Htc – Hematócrito  
Hb – Hemoglobina  
IL – Invasão linfática  
IV – Invasão venosa  
LDH – Lactato desidrogenase  
MUC2 – Mucin 2  
PAF – Polipose Adenomatosa Familiar  
PCR – Proteína C-Reativa  
QT – Quimioterapia  
SEEG – Sociedade Europeia de Endoscopia Gastrointestinal  
SG – Sobrevida global  
SLD – Sobrevida livre de doença  
TC - Tomografia Computorizada

## Índice de Tabelas

**Tabela 1:** Valor mediano das principais variáveis analíticas no período pré-operatório (página 14)

**Tabela 2:** Variáveis histopatológicas da peça operatória (página 15)

**Tabela 3:** Análise descritiva dos doentes que tiveram recidiva e realizaram tratamento adjuvante (página 17)

**Tabela 4:** Análise das variáveis com relevância estatística (página 20)

**Tabela 5:** Classificação TNM de ampuloma, AJCC, 7ª edição (página 27)

**Tabela 6:** Análise entre variáveis com respetivo valor de p (página 28)

## Índice de Gráficos

**Gráfico 1:** Análise descritiva das comorbilidades dos doentes estudados (página 14)

**Gráfico 2:** Relação entre os doentes que realizaram quimioterapia adjuvante e estarem vivos (página 17)

**Gráfico 3:** Análise da sobrevivência global dos doentes em meses (página 18)

**Gráfico 4:** Análise de sobrevivência livre de doença em meses (página 18)

**Gráfico 5:** Análise da sobrevivência global em doentes com invasão perineural (página 19)

**Gráfico 6:** Análise da sobrevivência global em doentes com invasão ganglionar (página 20)

**Gráfico 7:** Análise da sobrevivência global em doentes com invasão ganglionar comparando o número de gânglios envolvidos (página 20)

## Resumo

**Introdução:** O adenocarcinoma da ampola de Vater (também denominado por ampuloma) inclui-se num grupo de neoplasias denominadas de periampulares. Trata-se de uma neoplasia pouco frequente e com uma alta taxa de mortalidade. Com este trabalho pretende-se analisar o impacto prognóstico de determinadas características clínicas, analíticas e histológicas, que poderão influenciar a sobrevida global (SG) e a sobrevida livre de doença (SLD) dos doentes com ampuloma submetidos ao tratamento cirúrgico com intuito curativo, de acordo com o que está descrito na literatura.

**Materiais e Métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo com uma amostra de 40 doentes diagnosticados com adenocarcinoma da ampola de Vater ressecável cirurgicamente. Estes doentes foram submetidos a duodenopancreatectomia cefálica radical entre 2009 e 2019. Procedeu-se à análise de sobrevivência com recurso às curvas *de Kaplan-Meier* e à análise da relação entre variáveis utilizando testes não paramétricos, de acordo com a distribuição da amostra, com auxílio do SPSS versão 27.0. Considerou-se significativo valores de  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Verificou-se que os doentes apresentaram uma sobrevida mediana de 41 (0-154) meses. A taxa de sobrevivência foi de 75% ao fim de 12 meses após a intervenção cirúrgica, aos 5 anos de 44% e aos 10 anos de 31,6%. À data de conclusão do estudo ainda se encontravam 17 doentes vivos. Em relação à sobrevida livre de doença observou-se que a sua mediana foi de 15 (0-154) meses. Em análise constatou-se que os fatores com maior impacto na SG foram a invasão perineural ( $p = 0,016$ ), a classificação N do estadiamento patológico ( $p < 0,01$ ) e o número de gânglios invadidos ( $p = 0,043$ ). Já os fatores que mais influenciaram a SLD foram a idade de realização da intervenção cirúrgica ( $p = 0,009$ ), o valor de bilirrubina total na véspera da intervenção ( $p = 0,018$ ) e o valor do hematócrito na véspera da intervenção ( $p = 0,039$ ).

**Conclusão:** Com este estudo observou-se que os fatores pré-operatórios que mais influenciaram a mortalidade dos doentes foram a invasão perineural, a presença e o número de gânglios invadidos. Em relação à SLD, esta relacionou-se com a idade da realização da intervenção cirúrgica, o valor da bilirrubina total e o valor do hematócrito na véspera da intervenção.

**Palavras-chave:** Ampuloma; Prognóstico; Sobrevida; Mortalidade; Duodenopancreatectomia cefálica

## Abstract

**Introduction:** Adenocarcinoma of ampulla of Vater (ampullary cancer) is included in a group of carcinomas called periampullary carcinoma. It is a rare cancer with a high mortality rate. With this study, we wanted to analyze the prognosis of clinical, laboratory and histological characteristics that may influence the global survival and the survival without disease of patient diagnosed with ampullary cancer and went a surgical treatment with curative purpose, as it is described in literature.

**Materials and Methods:** A retrospective study was conducted, with a sample of 40 patients diagnosed with ampullary cancer resectable by surgery. These patients were submitted to a radical cephalic duodenopancreatectomy between 2009 and 2019. Survival analysis was undertaken with *Kaplan-Meier* curves and the relation between variables with non-parametric tests, according with the analysis distribution, using SPSS programme version 27.0. We considered that  $p < 0,005$  was significant

**Results:** We discovered that the patients had a median survival of 41 (0 - 154) months. The survival rate was 75% at the end of 12 months after the surgical intervention, at the end of the fifth year 44% and at the end of tenth year 31,6%. By the end of the study 17 patients were still alive. The disease free survival was median 15 (0 – 154) months. In analysis, the variables that had a major impact in global survival were the perineural invasion ( $p = 0,016$ ), the N classification ( $p < 0,01$ ) and the number of invaded lymph nodes ( $p = 0,043$ ). About the variables that had a major impact in disease free survival were age of the patient when the surgery was performed ( $p = 0,009$ ), the value of total bilirubin the day before the surgery ( $p = 0,018$ ) and the value of hematocrit the day before the surgery ( $p = 0,039$ ).

**Conclusion:** With this study it was demonstrated that the pre-operation factors that as a major influence in the mortality rate of the patients were the perineural invasion, the presence and the number of lymphatic nodules invaded. About the disease free survival, this is statistically more related with the age the surgery was performed, the value of total bilirubin and the value of hematocrit the day before the surgery.

**Keywords:** Ampullary cancer; Prognostic; Survival; Mortality; Cephalic Duodenopancreatectomy

## Introdução

O adenocarcinoma da ampola de Vater, também designado por ampuloma, é uma neoplasia que tem origem na ampola de Vater (mais concretamente a nível da confluência do canal colédoco com o ducto pancreático) ou na papila de Vater (a projeção da ampola de Vater na segunda porção do duodeno).<sup>1</sup> É uma neoplasia rara, cuja prevalência, de entre os tumores do tubo digestivo, situa-se entre os 0,2-0,5%,<sup>1-5</sup> incluindo-se no grupo de tumores denominados de tumores periampulares, nos quais também se insere o colangiocarcinoma distal, o adenocarcinoma da cabeça do pâncreas e o adenocarcinoma duodenal. O ampuloma é o menos frequente deste grupo de neoplasias.<sup>2,4,5</sup>

A incidência desta lesão aumenta significativamente a partir dos 50 anos em ambos os géneros e o diagnóstico das formas esporádicas é feito essencialmente entre os 60 e os 70 anos.<sup>3,6</sup> O ampuloma é mais prevalente no género masculino,<sup>3,5</sup> assim como tem maior prevalência nos caucasianos em relação aos afro-americanos.<sup>3</sup> Apresenta uma alta taxa de mortalidade após o tratamento cirúrgico, sendo esta de 60% após 5 anos e 76% após 10 anos da intervenção.<sup>7</sup>

Esta doença surge mais frequentemente de forma esporádica, mas pode ter uma componente hereditária, como ocorre no contexto de uma síndrome polipóide como a PAF.<sup>5,6,18</sup> Os doentes com esta síndrome têm um risco até 2 vezes superior de desenvolver ampuloma em comparação com a população geral, fazendo com que a prevalência desta neoplasia de entre os doentes com PAF esteja reportada entre 3 e 12%.<sup>3</sup>

Previamente ao resultado do estudo histopatológico, a distinção entre o adenocarcinoma da ampola de Vater e as restantes neoplasias periampulares pode ser difícil. Comum a todas estas lesões, é o quadro de icterícia obstrutiva (presente em 85% dos doentes), diarreia, perda ponderal, dor abdominal com irradiação para a região lombar (presente em 14,4% dos doentes), cansaço e hemorragia digestiva.<sup>4,6,18</sup> Mais raramente podem surgir sintomas de obstrução pilórica, devido ao tamanho da lesão, ou sinal de *Courvoisier* (vesícula biliar palpável e indolor associada a icterícia).<sup>3</sup> As restantes lesões periampulares apresentam, ainda, uma icterícia constante e sinais e sintomas de colestase que surgem numa fase mais avançada da doença.<sup>3,4</sup> Em contrapartida, o ampuloma distingue-se por apresentar características, tais como, icterícia intermitente e sinais e sintomas de colestase logo no início do quadro clínico. A icterícia intermitente ocorre por necrose e descamação do tumor que permite uma drenagem da bÍlis acumulada na árvore biliar, e consequentemente, uma diminuição transitória da icterícia.<sup>8,9</sup> Estas características próprias,

permitem um maior índice de suspeição, realizando um diagnóstico mais precoce e uma maior taxa de ressecção com consequente melhoria do prognóstico.<sup>3,4</sup>

Perante suspeita diagnóstica deve ser realizada um exame endoscópico para visualizar a papila de Vater. Quando não é possível observar esta estrutura,<sup>5</sup> a SEEG recomenda a realização de uma vídeo-cápsula esofagogastroduodenoscopia.<sup>5</sup> A realização de uma ecografia abdominal raramente permite observar a lesão, contudo permite visualizar alguns sinais indiretos (dilatação dos ductos biliares intra- e extra-hepáticos e distensão da vesícula biliar), que estão frequentemente presentes.<sup>3,18</sup> Caso a ecografia permita visualizar uma neoplasia, o exame imagiológico seguinte baseia-se nas características da mesma. Se esta for de natureza quística deve realizar-se uma CPRM, contudo, se for sólida, devemos avançar para a TC. A ecoendoscopia pode ser útil em casos que não seja possível identificar uma lesão mas em que haja elevado grau de suspeição.<sup>3,18</sup> Além disso, permite a biópsia e colheita de material para histologia e citologia.

O estadiamento desta lesão, deve incluir uma TC tóraco-abdomino-pélvica com contraste endovenoso, a ecoendoscopia e uma CPRM abdominal.<sup>3,5,18</sup> A TC vai permitir avaliar a extensão do tumor e invasão de órgãos à distância (fígado, peritoneu, pulmão e osso) e gânglios linfáticos regionais<sup>3</sup>. Este exame imagiológico pode permitir diferenciar o ampuloma das restantes neoplasias periampulares. Apesar desta distinção não ser muito importante, do ponto de vista do tratamento curativo, pois este será idêntico em todas as lesões, é importante para avaliar o prognóstico do doente.<sup>3</sup>

Uma das causas possíveis para a formação desta lesão é o facto de ocorrer numa zona de transição entre o epitélio pancreatobiliar e o epitélio intestinal, ou seja, uma região que por si tem maior propensão a instabilidade. Neste sentido, relativamente à histopatologia destas neoplasias, podem-se classificar em intestinal ou pancreatobiliar, consoante o epitélio no qual tem origem o ampuloma.<sup>3,4</sup> O mais frequente é ser do tipo intestinal, sendo o seu comportamento semelhante a outros tumores com origem no epitélio intestinal, em que se verifica a expressão de queratina 20, MUC2, CDX2 e COX-2.<sup>3,4,6</sup> Neste tipo histológico, verifica-se ainda uma sequência adenoma-carcinoma bem conhecida.<sup>5</sup> O tipo pancreatobiliar surge na sequência de um precursor neoplásico intraepitelial no ducto pancreático.<sup>5</sup> Este tipo histológico do ampuloma está associado a um pior prognóstico relativamente aos que têm origem no epitélio intestinal por estarem mais frequentemente associados a invasão linfática, infiltração perineural ou áreas de baixa diferenciação.<sup>3,4</sup> Estudos revelam que este subtipo de ampulomas surge de lesões pré-malignas associadas à mutação do gene *KRAS*.<sup>4,6</sup>

Além desta classificação, pode-se utilizar outras duas. Uma das classificações é baseada nos quatro subtipos histológicos possíveis - papilares, adenoescamosos, mucinosos ou adenocarcinomas - sendo este último, o mais frequente. A outra, através da aparência e extensão da neoplasia, divide a lesão em neoplasia intra-ampular (em que o crescimento do tumor é intra-luminal), peri-ampular (em que existe uma lesão ulcera-vegetativa na face duodenal da ampola) ou mista (parte da lesão é exofítica e a outra parte encontra-se ulcerada).<sup>3</sup>

Um dos tratamentos com potencial curativo para esta neoplasia é a realização de uma duodenopancreatectomia cefálica (DPC), com ou sem a preservação do piloro, que pode atingir uma taxa de cura até 50% dos doentes.<sup>1,3,4,18</sup> Contudo, existe uma morbidade perioperatória significativa, estimada em 20-40%, principalmente por atraso do esvaziamento gástrico, deiscência de anastomose pancreática ou biliar, infecção intra-abdominal e pneumonia.<sup>3,6</sup>

Pode ser utilizado outro método de tratamento como é o caso da ampulectomia, que pode ser efetuada de forma endoscópica ou de forma cirúrgica. A técnica endoscópica utiliza-se quando estamos perante uma lesão pequena (< 20 milímetros) na ampola de Vater,<sup>5</sup> sem sinais de malignidade (ausência de carcinoma invasivo e lesão limitada à mucosa). Se algum destes critérios não for respeitado, ou se as margens da peça operatória tiverem presença de células neoplásicas, deve ser realizada a DPC. Contudo, este procedimento apresenta a desvantagem não poder associar linfadenectomia. Assim, a duodenopancreatectomia cefálica deve ser privilegiada quando se está perante um carcinoma invasivo, sendo a técnica endoscópica reservada para lesões benignas ou malignas iniciais, em que o doente apresente um grande risco cirúrgico.

A maioria dos doentes com o diagnóstico de ampuloma morrem por recidiva da doença. Assim, a utilização de terapêuticas adicionais, ao tratamento cirúrgico mostrou ter um grande impacto na sobrevivência dos mesmos.<sup>3,4</sup> Apesar, de nos múltiplos estudos realizados a terapêutica radioativa não ter uma evidência muito significativa, alguns centros adicionam esta opção como tratamento adjuvante.<sup>4</sup> Doentes que sejam tenham estadiamento patológico  $\geq$  pT2, gânglios linfáticos invadidos (N+) ou tenham margens positivas (R+), têm um risco aumentado de recidiva e, por essa razão, podem beneficiar de quimiorradioterapia adjuvante com 5-fluorouracilo ou de quimioterapia adjuvante isolada com gemcitabina, preferencialmente, ou fluorouracil durante 24 semanas.<sup>3,4,6,18</sup>

Doentes com lesões irrecutíveis ou classificados como M1, podem realizar quimioterapia sistémica com um anti-metabolito (gemcitabina e/ou fluoropirimidina) associada a um composto de platina (cisplatina ou oxaliplatina).<sup>4</sup>

A terapia neoadjuvante, ainda não está bem definida na comunidade científica, pois existem poucos estudos efetuados neste âmbito.<sup>3</sup>

Estudos sobre esta doença indicam alguns fatores que mais influenciam o prognóstico desta lesão tais como a invasão linfática dos nódulos peri-lesionais, a invasão perineural, menor grau de diferenciação (G3), e invasão de órgãos adjacentes.<sup>1,3,10</sup>

Devido à controvérsia apresentada na literatura, o estudo realizado teve como objetivo analisar diferentes variáveis clínicas, analíticas e histológicas, que parecem estar associadas a maior a recidiva e mortalidade por adenocarcinoma da ampola de Vater.

Pretende-se assim que através desta análise se possa contribuir com novos dados e informações relevantes para a comunidade científica, compreendendo melhor quais os fatores que poderão ter impacto na sobrevivência dos doentes.

## **Materiais e Métodos**

### **Desenho do Estudo**

O presente estudo foi realizado no Serviço de Cirurgia Geral do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) e recebeu a aprovação da Comissão de Ética e Conselho Administrativo do CHUC.

Trata-se de um estudo unicêntrico retrospectivo que incluiu todos os doentes submetidos a duodenopancreatectomia cefálica por ampuloma entre janeiro de 2009 e dezembro de 2019, selecionados a partir de uma base de dados anonimizada do Serviço de Cirurgia Geral dos CHUC.

### **Colheita dos dados**

Foram analisados os variáveis clínicas, analíticas e histológicas mais relevantes e que de acordo com a literatura poderão influenciar o prognóstico destes doentes, como a informação demográfica (idade da realização da intervenção cirúrgica, género, óbito), presença de comorbilidades (hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, vírus da imunodeficiência humana), parâmetros pré-operatório [Htc, Hb, marcadores tumorais (CA 19.9 e CEA), ureia, creatinina, PCR, BrbT, AST, ALT, LDH, FA, GGT], resultado da peça histológica (dimensão do tumor, classificação TNM, invasão linfática, venosa, perineural, número de gânglios invadidos e invasão ganglionar), dados imagiológicos das TC de estadiamento e *follow-up* (trombose da veia porta, recidiva pulmonar e/ou hepática) e realização de tratamentos neoadjuvante e/ou adjuvante. Para além disso, é calculada a sobrevida dos doentes, em meses, bem como a sobrevida livre de doença, em meses.

### **Caracterização da amostra**

No que diz respeito à amostra selecionada de 40 doentes, destes 24 eram do género masculino (60%) e 16 eram do género feminino (40%) com uma idade mediana à data da intervenção cirúrgica de 66,2 anos (45 - 83).

### **Intervenção Cirúrgica**

Todos os doentes foram submetidos a duodenopancreatectomia cefálica do tipo *Whipple*. Esta intervenção consiste numa resseção da cabeça do pâncreas e arco duodenal, da primeira ansa de jejuno, gastrectomia parcial, colecistectomia. Adicionalmente realiza-se

linfadenectomia radical em bloco e reconstrução com hepaticojejunostomia, gastrojejunostomia e pancreaticojejunostomia. A linfadenectomia foi realizada de forma sistemática em todos os doentes, sendo o número ideal mínimo de gânglios ressecados 15.

### **Seguimento dos doentes**

Todos os doentes foram integrados em consulta para seguimento após a intervenção cirúrgica, de acordo com o *follow-up* realizado no Serviço de Cirurgia Geral. Este seguimento tem como base a história clínica, doseamento dos marcadores tumorais e estudo analítico e realização de TC tóraco-abdomino-pélvica ou ecografia abdominal, de acordo com as recomendações mais recentes.

A recidiva foi definida imagiologicamente por TC ou RM como presença de metástases hepáticas e/ou pulmonares. A gestão e orientação do doente foi sempre discutida em reunião multidisciplinar. Definiu-se como limite de estudo a data da última consulta em que houve registo clínico.

### **Análise estatística**

A análise estatística foi efetuada através do programa IBM-SPSS statics v27.0 para *macOS*.

A análise descritiva foi feita com recurso aos dados qualitativos, através da sua percentagem e frequência absoluta, aos dados quantitativos, através da média e mediana, conforme apropriado pelas assimetrias na distribuição dos dados em cada variável analisada. A análise inferencial foi realizada através de testes não paramétricos, com utilização dos testes qui-quadrado e Pearson. Definiu-se significado estatístico para  $p < 0,05$ .

Foi desenvolvida, com recurso às curvas de sobrevivência *Kaplan-Meier*, a análise estatística da sobrevida global dos doentes e da sobrevida livre de doença.

## Resultados

No que diz respeito à mortalidade, esta foi de 57,5% (23 doentes), sendo que atualmente 42,5% (17 doentes) encontram-se vivos.

Quanto às comorbilidades, dos 40 doentes em estudo, 70% (28 doentes) apresentavam diabetes *mellitus* tipo 2, 57,5% (23 doentes) apresentavam dislipidemia, 40% (16 doentes) doentes tinham hipertensão arterial e apenas 1 doente era portador do vírus da imunodeficiência humana.

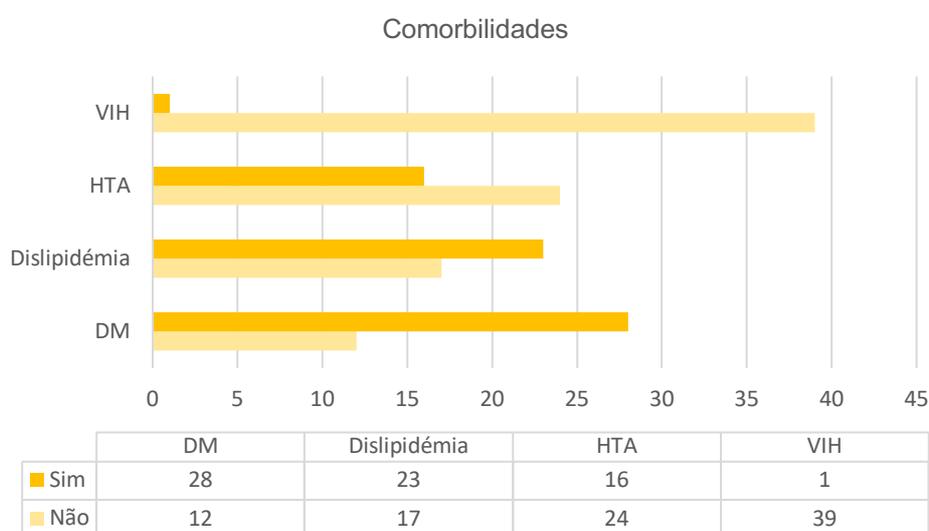


Gráfico 1: Análise descritiva das comorbilidades dos doentes estudados. VIH = Vírus da imunodeficiência humana; HTA = Hipertensão arterial; DM = Diabetes Mellitus

## Análise Laboratorial

Na análise laboratorial pré-operatória os doentes apresentavam um valor mediano conforme se descrito na tabela seguinte.

Tabela 1: Valor mediano das principais variáveis analíticas no período pré-operatório

	Valor mediano (mín-máx)	Valores de referência
Hemoglobina (g/dL)	12,25 (9,1 - 14,8)	12,0 – 16,0 g/dL : Mulher 13,5 – 17,5 g/dL : Homem
Hematócrito (%)	35,7 (27,1 - 45)	36% - 46% : Mulher 41% – 53%: Homem
Azoto ureico (mg/dL)	17,5 (1,3 - 31)	7 – 18 mg/dL
Creatinina (mg/dL)	0,72 (0,49 – 1,62)	88 – 128 mL/min : Mulher 97 – 137 mL/min: Homem
Proteína C-reativa (mg/dL)	1,09 (0,07 – 26,9)	< 0,5 mg/dL

<b>Bilirrubina total (mg/dL)</b>	1,85 (0,4 – 28,8)	0,1 – 1 mg/dL
<b>GGT (U/L)</b>	249 (15 - 1360)	8 – 78 U/L
<b>FA (U/L)</b>	225 (67 - 1059)	45 – 115 U/L : Mulher 30 – 100 U/L : Homem
<b>ALT (U/L)</b>	60 (14 - 779)	10-40 U/L
<b>AST (U/L)</b>	46 (20 - 429)	15 – 40 U/L
<b>LDH (U/L)</b>	194 (123 – 343)	45 – 90 U/L
<b>CEA (ng/mL)</b>	2,8 (0,63 - 27)	< 5,4 ng/mL
<b>CA 19.9 (U/L)</b>	70 (1 - 1525)	< 37 U/L

### Análise histopatológica

A nível da análise histopatológica da peça operatória, 57,5% (n = 23) dos tumores apresentavam IV e a mesma percentagem apresentava IL. Os restantes 42,5% (n = 17) dos tumores não apresentavam invasão venosa nem invasão linfática. A invasão perineural (IPN) evidencia presença em apenas 25% (n = 10) dos doentes apresentam esta alteração.

Quanto ao estadiamento patológico, 10% das lesões apresentavam a classificação pT1 (n = 4), 57,5% das lesões uma classificação pT2 (n = 23) e 20% das lesões foram classificadas como pT3 (n = 8), sendo que em 5 doentes não foi possível proceder a esta classificação. No que diz respeito ao envolvimento linfático, 62,5% (n = 25) neoplasias apresentavam-se livres de invasão ganglionar ao diagnóstico. Nenhum dos doentes apresentava doença à distância na altura da intervenção cirúrgica. Estas variáveis bem como o número de gânglios invadidos, encontram-se documentada na Tabela 2.

Quanto ao grau de diferenciação da lesão, apenas foi possível analisar os dados de 37 doentes. 46% destes (n = 17) destas lesões eram bem diferenciadas, 48,6% (n = 18) eram moderadamente diferenciadas e 5,4% (n = 2) eram mal diferenciadas.

Tabela 2. Variáveis histopatológicas da peça operatória.

<b>ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Invasão linfática (IL)</b>		
‣ Sim	23	57,5%
‣ Não	17	42,5%
<b>Invasão venosa (IV)</b>		
‣ Sim	23	57,5%
‣ Não	17	42,5%
<b>Invasão perineural (IPN)</b>		
‣ Sim	10	25%
‣ Não	30	75%
<b>Tamanho da neoplasia</b>		
‣ < 5 centímetros	35	87,5%
‣ 5 - 10 centímetros	5	12,5%

<b>CLASSIFICAÇÃO PATOLÓGICA TNM (AJCC 7ª ED)</b>		
<b>Classificação pT</b>		
‣ pT1	4	10%
‣ pT2	23	57,5%
‣ pT3	8	20%
‣ pTx	5	12,5%
<b>Classificação pN</b>		
‣ pN0	25	62,5%
‣ pN1	15	37,5%
<b>CLASSIFICAÇÃO G</b>		
‣ G1	17	42,5%
‣ G2	18	45%
‣ G3	2	5%
‣ Gx	3	7,5%
<b>NÚMERO DE GÂNGLIOS INVADIDOS (N1)</b>		<b>15</b>
‣ 1	2	13,3%
‣ 2	6	40%
‣ 3	3	20%
‣ 5	2	13,3%
‣ 9	1	6,7%
‣ 10	1	6,7%

### **Análise da recidiva**

Na TC, na altura do diagnóstico, nenhum doente apresentava trombose da veia porta. Trinta e cinco lesões apresentavam um tamanho inferior a 5 centímetros de maior eixo (87,5%) e 5 neoplasias tinham um tamanho superior ou igual a 5 centímetros (12,5%), contudo todas inferiores a 10 centímetros.

De uma amostra de 13 doentes que apresentaram recidiva da doença, nove apresentaram recidiva hepática (70%), todos com mais que um nódulo metastático. Oito destes doentes tinham doença bilobar (88%) e apenas 1 apresentava nódulos localizados no hemifígado direito (12%). Seis doentes apresentaram recidiva pulmonar (46%). Apenas 2 doentes apresentavam recidiva hepática e pulmonar síncronas.

### **Análise do tratamento neoadjuvante e adjuvante:**

Quanto à realização de terapêutica adicional, 25% (n = 10) dos doentes foram introduzidos neste regime de tratamento. Um doente realizou quimioterapia neoadjuvante (10%) e os restantes 9 realizaram quimioterapia adjuvante (90%). Dos doentes que realizaram este tratamento adjuvante apenas 2 se encontram vivos.

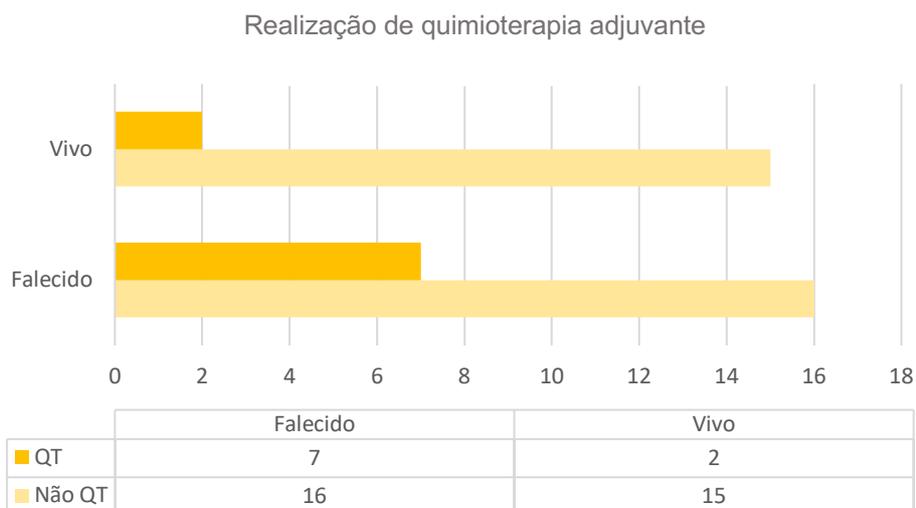


Gráfico 2: Relação entre os doentes que realizaram quimioterapia adjuvante e a mortalidade. Legenda: QT – quimioterapia

A realização de quimioterapia adjuvante não mostrou benefício estatisticamente significativo neste estudo na SG ( $p = 0,162$ ).

Quanto ao tratamento com radioterapia adjuvante, apenas 1 doente foi proposto para tratamento adicional (10%). Nenhum dos doentes da amostra realizou quimioterapia de segunda linha nem radioterapia neoadjuvante.

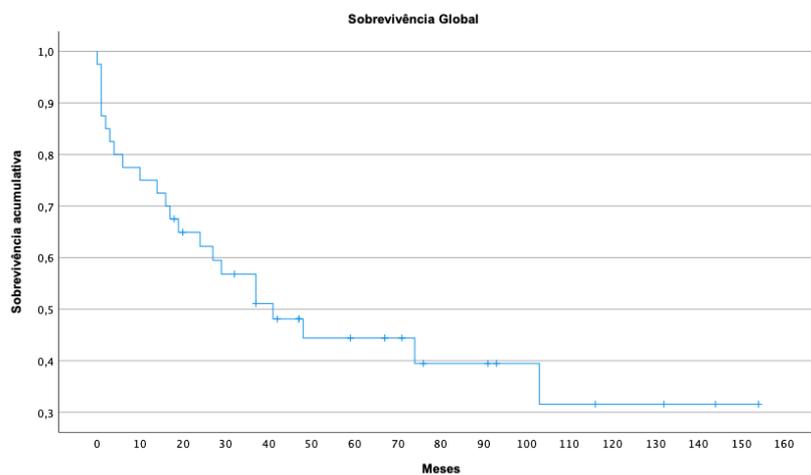
Tabela 3: Análise descritiva dos doentes que tiveram recidiva e realizaram tratamento adjuvante

<b>RECIDIVA</b>	<b>13</b>	
‣ <b>Hepática</b>	<b>9</b>	9 (70%)
· <b>Fígado Direito</b>		9 (100%)
· <b>Fígado Esquerdo</b>		8 (88,8%)
‣ <b>Pulmonar</b>	<b>6</b>	6 (46%)
<b>TRATAMENTO ADJUVANTE</b>	<b>11</b>	
‣ <b>Quimioterapia neoadjuvante</b>		1 (9%)
‣ <b>Quimioterapia adjuvante</b>		9 (81%)
‣ <b>Radioterapia adjuvante</b>		1 (9%)

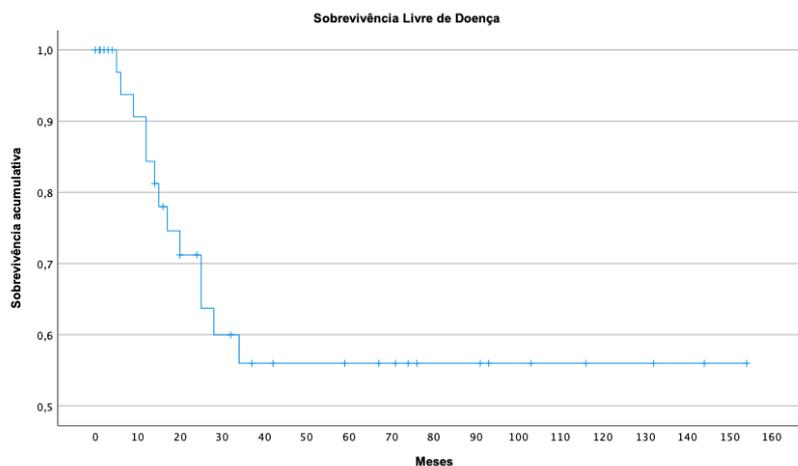
## **Análise da sobrevida global (SG) e da sobrevida livre de doença (SLD)**

Em relação à SG dos doentes, analisada em meses após a data da intervenção cirúrgica, esta apresentou uma mediana de 41 (0 - 154) meses, com 75% dos doentes vivos no final do primeiro ano, 44% vivos aos 5 anos e 31,6% vivos aos dez anos. A partir do centésimo terceiro mês, observa-se que a sobrevivência dos doentes se manteve constante.

Observando, a SLD, analisada em meses e considerando o primeiro exame imagiológico que documentou recidiva, pode-se observar que a mediana foi de 15 (0 - 154) meses.



*Gráfico 3: Análise da sobrevivência global dos doentes da amostra em meses*



*Gráfico 4: Análise de sobrevivência livre de doença da amostra em meses*

## Marcadores com impacto na SG e SLD

Verificou-se que os fatores que tinham impacto estatisticamente significativo **SG** dos doentes foram: invasão perineural (mediana 16 vs. 103 meses,  $p = 0,016$ ), presença de invasão ganglionar (pN+) (mediana 10 vs. 103 meses,  $p < 0,01$ ) e o número de gânglios linfáticos invadidos (mediana de 2,  $p = 0,043$ ). Através de uma análise mais detalhada desta última variável, foi possível perceber que esta apresenta maior significância estatística quando o número de gânglios invadidos é superior ou igual a 3 ( $p = 0,012$ ). Neste estudo, nenhuma das restantes variáveis analisadas mostrou apresentar diferença estatisticamente significativa para a SG.

Os fatores que evidenciaram um impacto estatisticamente significativo na **SLD** foram: idade do doente à data da realização da intervenção cirúrgica ( $p = 0,009$ ), valor de bilirrubina total na véspera da intervenção cirúrgica ( $p = 0,018$ ) e o valor de hematócrito na véspera da intervenção cirúrgica ( $p = 0,039$ ). Numa análise mais detalhada da idade dos doentes, percebeu-se que esta tem maior significado estatístico quando é superior ou igual a 60 anos ( $p = 0,01$ ). Neste estudo, nenhuma das restantes variáveis estudadas mostrou apresentar diferença estatisticamente significativa para a sobrevida livre de doença.

Comparada a sobrevida global do doente com a sobrevida livre de doença, ou seja, a recidiva da neoplasia o valor de  $p$  tende para a correlação, mas não tem valor estatístico significativo ( $p = 0,085$ ).

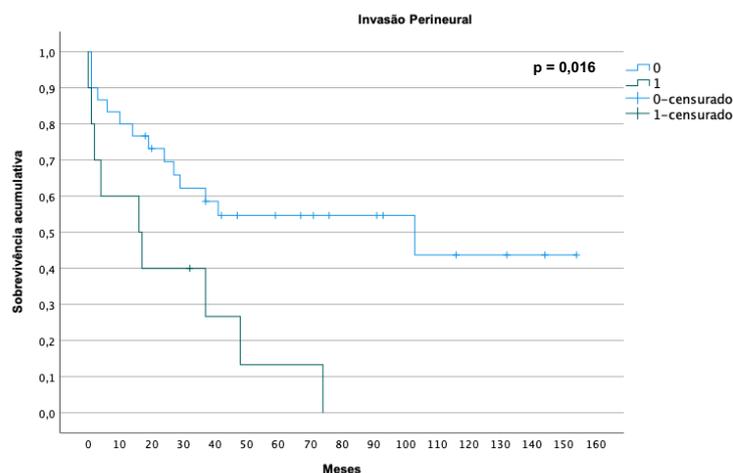


Gráfico 5: Análise da sobrevivência global em doentes com invasão perineural. Legenda: 0 = sem invasão perineural; 1 = com invasão perineural

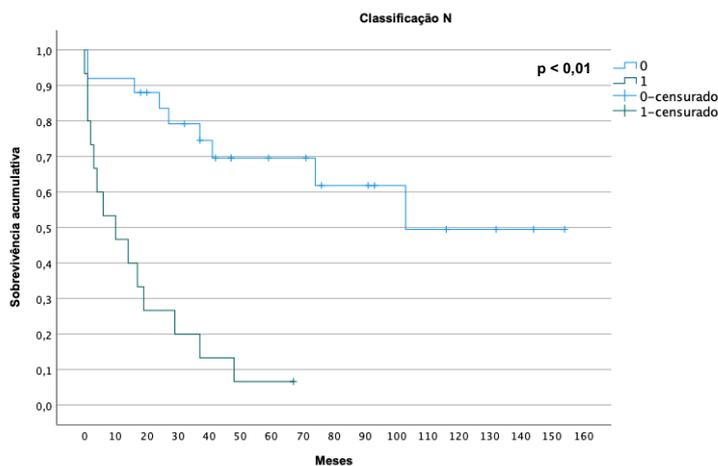


Gráfico 6: Análise da sobrevivência global em doentes com invasão ganglionar (pN+).

Legenda: 0 = sem invasão ganglionar; 1 = com invasão ganglionar

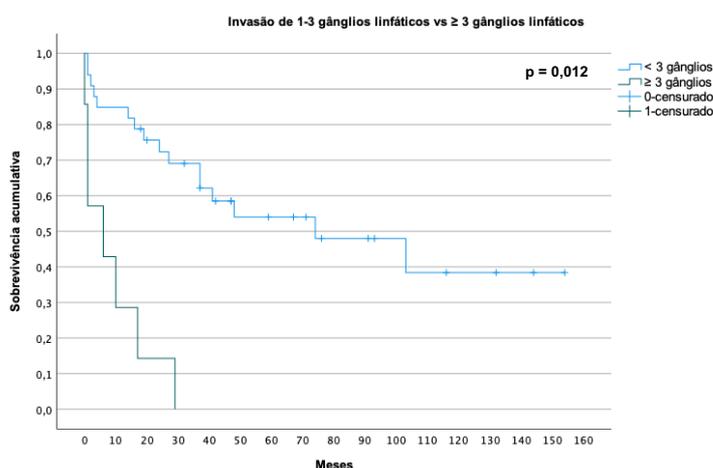


Gráfico 7: Análise da sobrevivência global em doentes com invasão ganglionar comparando o número de gânglios envolvidos.

Tabela 4: Análise das variáveis com relevância estatística

	Frequência Absoluta	SG (valor de p)	SLD (valor de p)
<b>Invasão Perineural</b>			
‣ Sim	30 (75%)	<b>0,016</b>	0,845
‣ Não	10 (25%)		
<b>Classificação N</b>			
‣ N0	25 (62,5%)	<b>&lt; 0,01</b>	0,138
‣ N1	15 (37,5%)		
<b>Nº de gânglios</b>			
‣ 1-2 gânglios	8 (53,3%)	<b>0,012</b>	0,125
‣ ≥ 3 gânglios	7 (46,7%)		
<b>Idade</b>			
‣ < 60 anos	11 (27,5%)	0,230	<b>0,010</b>
‣ ≥ 60 anos	29 (72,5%)		
<b>Bilirrubina total</b>		0,707	<b>0,018</b>
<b>Hematócrito</b>		0,403	<b>0,039</b>

## Discussão

O adenocarcinoma da ampola de Vater é uma neoplasia rara e agressiva. O trabalho publicado por Panzeri F *et al*, afirmava que o diagnóstico era realizado principalmente entre a 6ª e 7ª décadas de vida com uma prevalência superior no género masculino.<sup>3</sup> Efetivamente, o presente estudo foi ao encontro aos dados reportados na literatura, sendo a idade mediana que os doentes apresentam à data da intervenção cirúrgica de 66,2 (45 - 82) anos. O género mais prevalente neste estudo está de acordo com o descrito na literatura, mostrando uma maior prevalência no género masculino (60% dos doentes) quando comparado com os doentes do género feminino (40% dos doentes).

A taxa de mortalidade desta neoplasia é muito elevada, mesmo após intervenção cirúrgica com intuito curativo, como já tinha sido relatado por Klein F *et al*, que afirmava ser de 60% aos 5 anos e de 76% após 10 anos da intervenção.<sup>7</sup> Mais recentemente, a sociedade europeia de endoscopia gastrointestinal, afirma que esta lesão apresenta uma taxa de mortalidade 11 - 28,3% no primeiro ano e de 52,8 - 61,2% cinco anos após a intervenção cirúrgica.<sup>5</sup> O presente estudo apresenta uma taxa de mortalidade semelhante ao que se encontra relatado na literatura, sendo que a taxa de mortalidade ao primeiro ano foi de 25%, sendo de 56% aos 5 anos e de 68,4% aos 10 anos. De salientar ainda que apenas 17 doentes dos 40 que integraram o presente estudo se encontravam vivos na altura da realização do mesmo, sendo a sobrevivência global mediana de 41 (0 - 154) meses. Assim, os dados apresentados vão ao encontro das informações descritas nos diversos estudos publicados acerca dos ampulomas. São lesões agressivas e com um prognóstico desfavorável, mesmo com terapêutica cirúrgica de intuito curativo (dudodenopancreatectomia cefálica) e da realização de terapia adjuvante.

Apesar do tratamento cirúrgico ser a melhor opção terapêutica, está descrita na literatura uma taxa de cura de apenas 50% para os doentes com esta neoplasia, contudo é de realçar uma taxa de cura mais otimista com os dados apresentados, sendo esta de 67,5%, com apenas 13 doentes a sofrerem recidiva. O mesmo estudo, reforçado por um trabalho de Ahn DH *et al*, afirma que a principal causa de morte dos doentes com adenocarcinoma da ampola de Vater é a recidiva, contudo esta informação não foi demonstrada neste trabalho, pois não se verificou uma correlação estatisticamente significativa entre estas duas variáveis, com um valor de p a tender para a correlação, mas sem atingir um valor estatisticamente significativo ( $p = 0,085$ ).<sup>4,5</sup> Este resultado pode ser explicado pelo facto da amostra ser reduzida.

A realização de quimioterapia adjuvante está descrita como um fator que mostrou um grande impacto na melhoria do prognóstico global dos doentes com estadiamento  $\geq$  pT2, pN+ ou com margens positivas (R+).<sup>4</sup> Contudo, esse facto não se verificou no estudo apresentado, sendo que o p não obteve valor estatisticamente significativo ( $p = 0,162$ ) na relação da realização de QT adjuvante e a SG. Analisando os valores absolutos, dos doentes que não realizaram QT adjuvante, o número de doentes que se mantém vivo em comparação com o número de doentes que faleceu é muito semelhante (16 vs 15) e dos que realizaram este tratamento adjuvante apenas 2 ainda se encontram vivos. Esta análise vai ao encontro da informação descrita em trabalhos já realizados, que também concluíram não haver uma melhoria significativa no prognóstico da doença se fosse associado tratamento adjuvante.<sup>11</sup> Além disso, os doentes que realizaram terapêutica adjuvante teriam um tumor biologicamente mais agressivo, podendo explicar também a maior mortalidade.

Qiao QL *et al.* publicou uma análise retrospectiva acerca dos fatores de maior influência na sobrevida destes doentes, destacando a invasão ganglionar ou uma neoplasia pouco diferenciada (G3). Esta tese foi reforçada por 3 outros estudos realizados em 2015 e 2018.<sup>3,10,12</sup> O presente estudo concluiu existir uma relação significativamente estatística entre o estadiamento patológico N e o prognóstico do doente ( $p < 0,01$ ) sendo que os doentes sem invasão linfática viveram em mediana 43 (1 - 154) meses, enquanto que os doentes classificados como N1 apenas 12 (0 - 103) meses. Analisando mais detalhadamente o número de gânglios linfáticos invadidos, foi possível perceber que o valor a partir do qual a análise adquire maior significância estatística é a partir da presença de doença em 3 ou mais gânglios ( $p = 0,013$ ). O grau de diferenciação tumoral (G) não mostrou ser estatisticamente significativo neste estudo ( $p = 0,520$ ).

Para além disso, a IPN evidenciou-se estatisticamente significativos com  $p = 0,016$  (16 vs 103 meses). Este dado já tinha sido descrito na literatura, em 2015, num trabalho realizado por Panzeri F. *et al.*<sup>3</sup>

Em relação à SLD, constatou-se que a mediana é de 15 (0 - 154) meses. As variáveis que estatisticamente apresentaram maior impacto neste estudo foram a idade ( $p = 0,009$ ), o valor de bilirrubina total na véspera da intervenção ( $p = 0,018$ ) e o valor de hematócrito na véspera da intervenção ( $p = 0,039$ ). Esta informação vai ao encontro do que já se encontrava descrito em alguns estudos. A associação entre o valor de bilirrubina total e o prognóstico do doente já tinha sido comprovada em 2014 num estudo conduzido por Okano K *et al.*,<sup>14</sup> bem como a associação entre a idade mais avançada e uma menor sobrevida do doente já foi comprovada por Oguro S. *et al.*<sup>15</sup> No que diz respeito ao hematócrito, há poucos dados na literatura que relacionem esta variável com a SLD.

De salientar, ainda, que o valor pré-operatório dos dois marcadores tumorais que estão recomendados dosear perante esta neoplasia (CEA e CA 19.9) não mostraram significância estatística neste trabalho, não tendo relação com o aparecimento de recidiva de doença. O marcador CEA apresenta um valor de  $p = 0,769$  e o CA 19.9 um valor de  $p = 0,668$  para SLD. Esta informação, é discordante de trabalhos já publicados na literatura, que referem o valor elevado de CA-19.9 como uma variável independente, com grande influência na mortalidade dos doentes.<sup>14,16,17</sup> Este resultado pode ser explicado pelo baixo número de doentes com estes valores determinados no período pré-operatório.

## **Conclusão**

Os ampulomas constituem uma neoplasia rara, com um prognóstico muito desfavorável apesar da terapêutica cirúrgica agressiva e com intuito curativo.

Neste trabalho, os fatores pré-operatórios mais relevantes para o prognóstico dos doentes são a invasão perineural (IPN), o estadiamento patológico N e o número de gânglios invadidos por células neoplásicas. Em relação à sobrevida livre de doença os fatores que mais impacto tiveram nos doentes em estudo foram a idade (sobretudo acima dos 60 anos), o valor total de bilirrubina e o valor do hematócrito na véspera da intervenção cirúrgica.

São necessários estudos multicêntricos e prospetivos, com maior volume de doentes e análise de outras variáveis não incluídas e que poderão estar associadas a diminuição da SLD e da SG, para inferir sobre a sua implicação na dos doentes com ampuloma.

Salienta-se que o presente estudo, sendo retrospectivo e decorrendo com base numa amostra reduzida de doentes, tem uma maior propensão à existência de viés, como o viés de seleção.

### Referências Bibliográficas:

1. Qiao QL, Zhao YG, Ye ML, et al. Carcinoma of the ampulla of Vater: Factors influencing long-term survival of 127 patients with resection. *World Journal of Surgery*. 2007;31(1):137-143. doi:10.1007/s00268-006-0213-3
2. Kawaida H, Kono H, Amemiya H, et al. Stratification of prognosis in patients with ampullary carcinoma after surgery by preoperative platelet-to-lymphocyte ratio and conventional tumor markers. *Anticancer Research*. 2019;39(12):6923-6929. doi:10.21873/anticancer.13913
3. Panzeri F, Crippa S, Castelli P, et al. Management of ampullary neoplasms: A tailored approach between endoscopy and surgery. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(26):7970-7987. doi:10.3748/wjg.v21.i26.7970
4. Ahn DH, Bekaii-Saab T. *Ampullary Cancer: An Overview.*; 2014.
5. Vanbiervliet G, Strijker M, Arvanitakis M, et al. Endoscopic management of ampullary tumors: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2021;53(4):429-448. doi:10.1055/a-1397-3198
6. Paluri R, Kasi A. *Ampullary Cancer Continuing Education Activity*.
7. Klein F, Jacob D, Bahra M, et al. Prognostic factors for long-term survival in patients with ampullary carcinoma: The results of a 15-year observation period after pancreaticoduodenectomy. *HPB Surgery*. 2014;2014. doi:10.1155/2014/970234
8. Alves JR, Amico EC, de Souza DLB, de Oliveira PVV, Maranhão ÍG de O. Ictericia fulvante em adenocarcinoma de ampola de Vater: Um sinal clássico ou uma exceção? *Arquivos de Gastroenterologia*. 2015;52(2):147-151. doi:10.1590/S0004-28032015000200014
9. Kim MH, Lee SK, Seo DW, Won SY, Lee SS, Min Y il. Tumors of the major duodenal papilla. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2001;54(5):609-620. doi:10.1067/mge.2001.119254
10. Fernández Aceñero MJ, Martínez Useros J, Díez-Valladares L, et al. Prognostic factors in adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *Revista Espanola de Patologia*. 2018;51(4):210-215. doi:10.1016/j.patol.2018.03.001
11. Acharya A, Markar SR, Sodergren MH, et al. Meta-analysis of adjuvant therapy following curative surgery for periampullary adenocarcinoma. *British Journal of Surgery*. 2017;104(7):814-822. doi:10.1002/bjs.10563

12. Tol JAMG, Brosens LAA, van Dieren S, et al. Impact of lymph node ratio on survival in patients with pancreatic and periampullary cancer. *British Journal of Surgery*. 2015;102(3). doi:10.1002/bjs.9709
13. Choi SB, Kim WB, Song TJ, Suh SO, Kim YC, Choi SY. *SURGICAL OUTCOMES AND PROGNOSTIC FACTORS FOR AMPULLA OF VATER CANCER*. Vol 100.; 2011.
14. Okano K, Oshima M, Yachida S, et al. Factors predicting survival and pathological subtype in patients with ampullary adenocarcinoma. *Journal of Surgical Oncology*. 2014;110(2):156-162. doi:10.1002/jso.23600
15. Oguro S, Shimada K, Kishi Y, Nara S, Esaki M, Kosuge T. Perioperative and long-term outcomes after pancreaticoduodenectomy in elderly patients 80 years of age and older. In: *Langenbeck's Archives of Surgery*. Vol 398. ; 2013:531-538. doi:10.1007/s00423-013-1072-7
16. el Nakeeb A, el Sorogy M, Ezzat H, et al. Predictors of long-term survival after pancreaticoduodenectomy for peri-ampullary adenocarcinoma: A retrospective study of 5-year survivors. *Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International*. 2018;17(5):443-449. doi:10.1016/j.hbpd.2018.08.004
17. Fuellgraf H, Schilling O, Lai ZW, et al. The prognostic impact of the carcinoembryonic antigen in ampullary cancer - A retrospective single center study. *Journal of Cancer*. 2017;8(4):657-664. doi:10.7150/jca.16200
18. Johnson CD. Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer periampullary and ampullary carcinomas. *Gut*. 2005;54(SUPPL. 5). doi:10.1136/gut.2004.057059

## Anexos:

Tabela 5: Classificação TNM de ampuloma, AJCC, 7ª edição

T	TUMOR PRIMÁRIO		
<b>TX</b>	Sem identificação inequívoca de tumor primário		
<b>T0</b>	Sem evidência de tumor primário		
<b>Tis</b>	Carcinoma <i>in situ</i>		
<b>T1</b>	Tumor limitado à ampola de Vater ou as esfíncter de Oddi		
<b>T2</b>	Tumor invade a parede duodenal		
<b>T3</b>	Tumor invade o pâncreas		
<b>T4</b>	Tumor invade o tecido peri-pancreático ou outros órgãos ou estruturas adjacentes que não o pâncreas		
N	GÂGLIOS LINFÁTICOS REGIONAIS		
<b>NX</b>	Sem identificação inequívoca de metastização ganglionar		
<b>N0</b>	Sem metastização ganglionar regional		
<b>N1</b>	Metastização ganglionar regional		
M	METASTIZAÇÃO À DISTÂNCIA		
<b>MX</b>	Sem identificação inequívoca de metástases à distância		
<b>M0</b>	Sem metastização à distância		
<b>M1</b>	Com metastização à distância		
G	GRAU HISTOLÓGICO		
<b>GX</b>	Sem identificação inequívoca do grau de diferenciação		
<b>G1</b>	Bem diferenciado		
<b>G2</b>	Moderadamente diferenciado		
<b>G3</b>	Mal diferenciado		
<b>G4</b>	Indiferenciado		
ESTADIO	T	N	M
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1	N0	M0
<b>IB</b>	T2	N0	M0
<b>IIA</b>	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
<b>IIB</b>	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
<b>III</b>	T4		M0
<b>IV</b>			M1

Tabela 6: Análise entre variáveis com respectivo valor de p. Legenda: Verde = significativamente estatístico (p < 0,05); Amarelo = Tende para a correlação sem atingir um valor significativamente estatístico (p > 0,05)

	Vivo	Recidiva	Idade	BRB T	Htc	Hb	CEA	CA-19.9	Ureia	Creatinina	PCR	GGT	AST	ALT	LDH	FA
Vivo	-	.089	.501	.707	.403	.426	.310	.622	.161	.554	.615	.658	.568	.840	.196	.104
Recidiva		-	.008	.017	.037	.070	.754	.671	.197	.325	.572	.066	.159	.059	.550	.107
Idade			-	.033	.946	.881	.652	.127	.746	.177	.146	.563	.570	.485	.862	.951
BRB T				-	.016	.017	.772	.200	.010	.004	.123	.162	.000	.000	.153	.001
Htc					-	.000	.087	.094	.945	.500	.633	.010	.088	.456	.254	.016
Hb						-	.132	.044	.963	.739	.679	.014	.108	.591	.282	.026
CEA							-	.825	.909	.422	.094	.676	.088	.184	.058	.606
CA-19.9								-	.272	.612	.083	.364	.694	.740	.714	.054
Ureia									-	.000	.046	.534	.027	.164	.739	.088
Creatinina										-	.570	.730	.061	.204	.544	.030
PCR											-	.062	.052	.207	.841	.015
GGT												-	.000	.158	.000	.000
AST													-	.446	.003	.003
ALT														-	.645	.018
LDH															-	.755
FA																-