

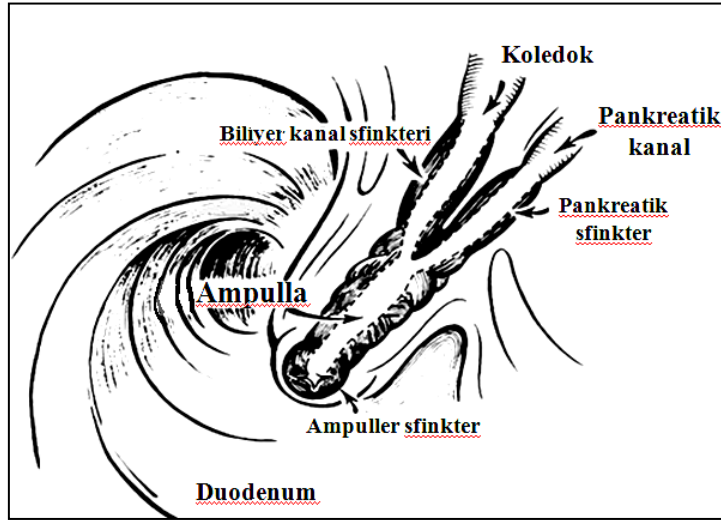
# AMPULLER VE PARIAMPULLER TÜMÖRLERİ

**Prof. Dr. Ahmet Dobrucalı**

*(İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı)*

## Anatomi ve Epidemiyoloji

Vater ampullası (ampulla, major papilla) duodenum duvarında pankreatik ve biliyer kanalların birleştiği bölgede bulunur (Şekil-1). Küçük bir alanı kaplamasına rağmen ince barsakta neoplazik transformasyonun en sık görüldüğü bölge olduğu söylenebilir. Bu bölgedeki mukozanın safra, pankreas sıvısı ve duodenum içeriğindeki olası karsinojenlerle uzun süreli temasının bundan sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Ampulladan kaynaklanan tümörler seyrek görülen neoplazmlardır ve otopsi çalışmalarında rastlanma sıklığı %0,05-0,1 civarındadır. Ampullanın malign tümörleri tüm sindirim sistemi kanserlerinin %0,05-0,2 sini oluştururken operabl pankreatikoduodenal tümörlerin %10-35 inden sorumludur (1). ABD de her yıl 3000 vaka bildirilmektedir. Her yaşta ortaya çıkabilirse de 50-70 yaşları arasında daha sık görülür. Ampuller adenomlar daha çok 50 li yaşlarda görülürken ampuller adenokarsinomlara 6. Dekada daha sık rastlanır. Erkek/ kadın oranı 1,5-1 dir. Ampuller adenomlar veya kanserler sporadik lezyonlar halinde veya ailevi adenomatöz polipozisle (Familial Adenomatous Polyposis – FAP) birlikte bulunabilirler. FAP ile birlikte olan ampuller adenomlar daha erken yaşlarda ortaya çıkar ve FAP li hastaların yarısından fazlasında papilla ve/veya papillaya komşu duodenumda adenom bulunur. FAP li hastalarda duodenumdan ve özellikle ampulladan kaynaklanan maligniteler bu hastalardaki ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. Bu nedenle FAP li hastaların periyodik olarak üst GİS endoskopisi yapılarak izlenmeleri gerekir (2).



Şekil-1: Vater ampullasının anatomisi

## Etyoloji ve patogenezi

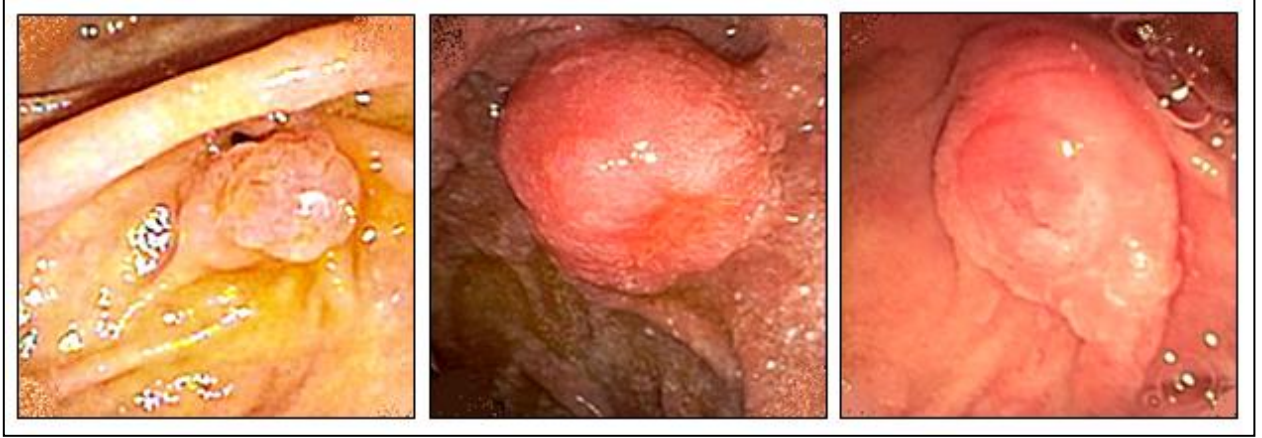
Ampuller tümörlerde de kolon kanserinde olduğu gibi adenom - karsinom birlikteliği sık olarak görülür. Rezeke edilen ampuller kanserlerin büyük çoğunluğunda (%90) adenom dokusu bulunması nedeniyle major veya minor papilla adenomları kolon poliplerinde olduğu gibi prekanseröz lezyonlar olarak kabul edilir. Papiller adenomların %25-65 inde malignite gelişebileceğinden lezyonun tamamen çıkarılması tedavide temel amaç olmalıdır. (3). Kesin bir ilişki gösterilememiş olmasına rağmen ampuller tümörü olan hastaların %35-50 sinde birlikte safra kesesi taşı bulunur. Asya ülkelerinde karaciğerin paraziter hastalıkları ile bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür (4,5).

Ampuller adenokarsinomun oluşumunda bilinen ve kanıtlanmış risk faktörleri FAP ve Peutz Jeghers sendromu varlığıdır. FAP li hastaların %50-85 inde kolon ve mide ile birlikte duodenum ve ampullada da adenomlar bulunur. Bugüne kadar FAP dışında ampuller adenom veya karsinoma yol açabilecek başka bir hastalık tanımlanmamıştır (6,7). Malignite riskinin sadece ampuller lezyonla değil aynı zamanda duodenumdaki polipozisin şiddeti ile de ilişkili olduğu ve erken evrede saptanmış olan bir ampuller lezyonun endoskopik rezeksiyonundan sonra izlenen hastalarda pankreatikoduodenektomi gereksiniminin azalması gösterilmiştir (8).

## Patoloji

Ampuller adenomlar major papilla veya çevresindeki mukozadan kaynaklanan ve malignite gelişme riskine sahip poliplerdir (Şekil-2). Genellikle küçük hacimde olup nadiren 2-3 cm lik bir büyüklüğe ulaşırlar. Tipik olarak yumuşak kıvamda ve polipoid yapıdadırlar. Malign ampuller tümörler adenokanserlerdir. Büyük bir çoğunluğu ampulla Vateri mukozasından, küçük bir bölümü de pankreastan, pankreatik kanal epitelinden, distal koledok mukozasından veya duodenum mukozasından kaynaklanır (Periampuller tümörler). Adenomların kansere dönüşme sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte vakaların %25-65 inde insitu karsinom veya invaziv karsinom geliştiği kabul edilmektedir. Tümörün büyüklüğü ile kanser gelişimi arasında her zaman iyi bir korelasyon olmamasına rağmen 4cm den büyük tümörlerde bu ilişki oldukça belirgindir (9,10).

Ampuller kanserler genellikle lokal infiltrasyon oluştururlar. Seyrek olarak porta hepatisteki lenf nodlarına veya karaciğere metastaz yapabilirler. Daha uzak metastazlar oldukça nadirdir. Lenf nodu tutulumunun fazlalığı prognozun belirlenmesinde önemli bir göstergedir. Pankreas kanserinde olduğunun aksine lenf nodu metastazı olan hastalarda 20 yıl yaşama oranı %20 ler civarındadır (11,12). Ampullanın benign tümörleri adenomlar, leiomyomlar, lipomlar, hemanjiomlar, lenfanjiomlar, karsinoid tümörler, stromal tümörler (GIST) ve nöroendokrin tümörlerdir. Ampullanın metastatik tümörleri çok nadirdir.



Şekil-2: Değişik formdaki ampuller tümörlerin endoskopik görünümleri

## Klinik bulgular

Ampuller tümörler geçmişte ancak obstrüktif sarılık ve/veya pankreatit geliştiğinde fark edilirken günümüzde genellikle asemptomatik evrede teşhis edilirler. Sporadik adenomlar başka bir nedenle yapılan üst GİS endoskopisi sırasında asemptomatik evrede veya karaciğer testlerindeki anormalliklerin araştırılması sonucunda ortaya çıkarılırken FAP ile birlikte bulunan adenomlar bu hastalara rutin olarak yapılan üst GİS endoskopisi sırasında teşhis edilirler (13).

Ampuller tümörlerle birlikte olabilecek klinik bulgular Tablo-1 de görülmektedir. Hastalığın belirtileri adenomun büyümesi sonrasında biliyer ve/veya pankreatik kanalların obstrüksiyonu nedeniyle ortaya çıkar. Safra yollarının tıkanması sonucunda ağrısız sarılık ve daha nadir olarak kolanjit, pankreatik kanalın tıkanması sonucunda da tekrarlayan pankreatit atakları görülebilir. Tümör safra yolunu kısa sürede tıkayabildiğinden genellikle ilk bulgu hastaların %80 inde görülen ilerleyici veya aralıklı karakterde olabilen sarılıktır. Tümör merkezinde oluşan nekroz nedeniyle sarılığın şiddeti zaman zaman azalabilir. Sarılığın ortaya çıkması ile teşhis arasında geçen süre genellikle 3-4 hafta civarındadır. Kilo kaybı (%75) ve karın ağrısı (%50) görülebilen diğer bulgulardır. Gizli kan kaybı sıklıkla bulunur. İştahsızlık, dispeptik yakınmalar, karın ağrısı, oddi sfinkteri disfonksiyonuna benzer yakınmalar, bulantı ve pankreatit gibi diğer belirtiler genellikle sarılığın gelişmesinden sonra ortaya çıkar ve daha nadir görülür. Hastaların %60-80 inde ALT, AST, alkalin fosfataz, GGT ve bilirubin değerleri yükselir. Klasik, 'gümüş renginde dışkı' bulgusu (Silver stool sign of Thomas) nadir görülür ve biliyer obstrüksiyona bağlı akolik dışkıya tümörden kaynaklanan kanın karışması sonucunda oluşur. Karın muayenesi sırasında hastaların %25-30 unda safra kesesi palpe edilebilir (Courvoisier sign). Ayırıcı tanıda kolelithiasis, koledokolithiasis, pankreatik neoplazmlar ve kolanjiokarsinomlar düşünülmelidir. Bazı hastalara başlangıçta yanlışlıkla safra taşı hastalığı tanısı ile kolesistektomi yapılmış olabilir (14,15).

Semptomlar ve klinik bulgular	Görülme sıklığı (%)
Sarılık	60-85
Karın ağrısı	40-60
Kilo kaybı	20-50
Bulantı ve kusma	20-30
Melena	10-20
Anemi	30-40
Paplabl safra kesesi (Courvoisier sign)	25-35
Hepatomegali	20-30
Gümüş renginde dışkı (Silver sign of Thomas)	<15

Tablo- 1 : Ampuller tümörlerde klinik bulgular

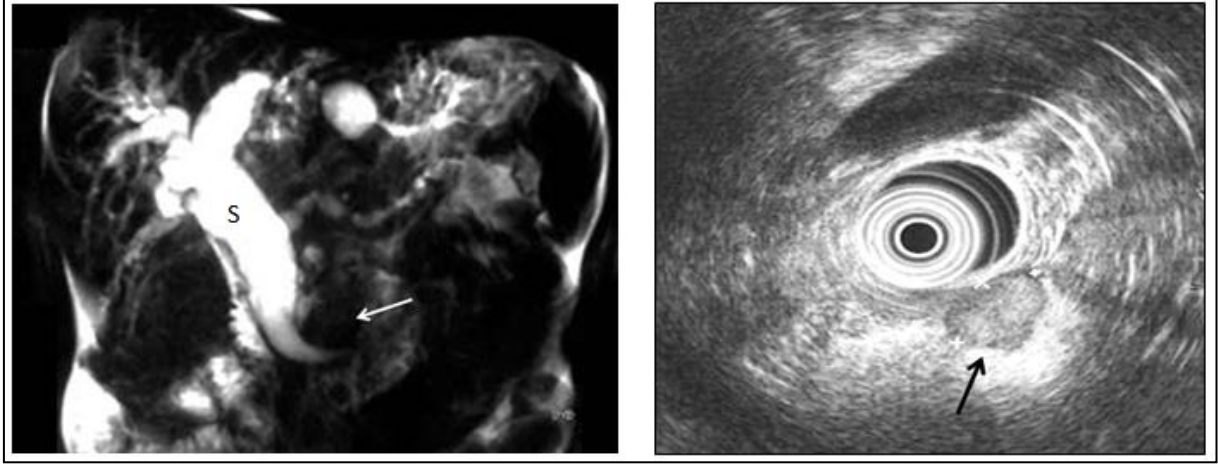
## Teşhis ve evreleme

Ampuller tümörlerde en erken ve en sık görülen laboratuvar anormallik serum alkalen fosfataz ve GGT seviyelerindeki yükselmelerdir. Tümöre bağlı obstrüksiyon arttıkça bilirübin düzeyi de yükselmeye başlar. Ampuller adenokarsinomlar için spesifik bir tümör markeri olmamakla birlikte CEA ve/veya CA-19-9 seviyelerinde bir miktar artış görülebilir. Hastalığın varlığından şüphelenilerek gerekli girişimlerin başlatılması erken teşhiste önemlidir. Duodenoskopi yapılacak endoskopik inceleme, ampuller tümörlerin direkt olarak görülerek teşhis edilmesini ve histolojik tanı için biyopsi alınmasını sağlaması açısından en etkin teşhis yöntemidir. Önden görüşlü endoskopiyle kolayca gözden kaçabileceği için ampuller lezyonlar mutlaka duodenoskopi ile incelenmelidir. Küçük intraampuller karsinomlar endoskopide görülemeyebilir ve bu vakalarda endoskopik sfinkterotomi daha iyi bir görünüm sağlayarak doğru alandan biyopsi alınmasında yardımcı olur. Duodenoskopi sırasında en az 6 adet biyopsi alınarak malignite varlığı araştırılmalıdır. Biyokimyasal ve radyolojik verilere göre biliyer obstrüksiyon şüphesi olan hastalarda ERCP (Endoscopic Retrograd Cholangio Pancretography) yapılmalıdır. ERCP, bilirübin seviyesi yükselmiş olan hastalarda stent veya nazobilyer drenajla palyasyon sağlanmasına imkan verir. ERCP de başarısız olunan ve karaciğer içi safra yolları yeterince genişlemiş olan vakalarda perkütan yolla görüntüleme ve drenaj uygulanabilir (PTC). Tam tıkanma olmayan ve bilirübin düzeyi çok yükselmemiş olan vakalarda ERCP yapılması gerekmez ve noninvaziv bir yöntem olarak MRCP (Magnetic Resonance Cholangio Pancretography) safra yolları, tümörün büyüklüğü ve çevresindeki yapılar hakkında yeterli bilgi verebilir. Hastaların %50-80 inde çift kontrastlı mide-duodenum grafisinde patolojik bulguya rastlanır ancak yanlış negatiflik oranı yüksektir (13).

Batın ultrasonografisi (US) ve ardından çekilecek batın tomografisi (BT) tanıda yardımcı olabilecek radyolojik görüntüleme yöntemleridir. Ampuller tümörler genellikle küçük boyutta olduğundan bu yöntemler tümörün gösterilmesinde yetersiz kalabilir. Pankreas başında kitle olmadığı halde safra yollarında dilatasyon, koledok alt ucunda veya major papilla çevresindeki dokuda kabalaşma veya kitle oluşumu US ve BT görülebilecek bulgulardır. BT de ancak 1cm veya daha büyük çaptaki kitleler görülebilir ve lezyonun vasküler yapılarla ilişkisi ve karaciğer metastazı olup olmadığı anlaşılabilir. US ve BT biliyer obstrüksiyonun seviyesinin saptanmasında da yardımcı olur.

Endoskopik ultrasonografi (EUS) ampuller neoplazmların preoperatif evrelemede etkin bir yöntemdir. Tümörün büyüklüğü, invazyonun derinliği ve lezyon bölgesindeki mukozal, parenkimal, vasküler, duktal ve nodal değişiklikler hakkında ayrıntılı bilgi verir ve lokal veya

radikal tedaviye karar verilmesi konusunda yardımcı olur EUS nin ampuller tümörlerin değerlendirilmesinde BT ve US ye üstün olduğu gösterilmiştir (Sırasıyla %93, %29 ve %7). EUS ,T1 evresindeki kanserlerin adenomdan ayrılmasında genellikle yetersizdir (Tablo-2, Şekil-3) (13-17).



Şekil-3: MRCP (beyaz ok) ve EUS de (siyah ok) ampuladaki tümörün görünümü, (S; genişlemiş safra yolları) (14)

	Tümör büyüklüğü		Lenf nodu metastazı	
	EUS	BT	EUS	BT
Sensitivite	%100	%68	%61	%33
Spesifite	%75	%50	%100	%92
Doğruluk	%98	%67	%84	%68

Tablo- 2 : Tümör büyüklüğü ve lenf nodu tutulumunun gösterilmesinde EUS ve BT nin karşılaştırılması (EUS:Endoskopik ultrasonografi, BT:Bilgisayarlı tomografi)

Günümüzde ampuller tümörlerin evrelemesinde TNM sistemi kullanılmaktadır (Tablo-3), (17). Evreleme ve hayatta kalım süresi arasında iyi bir korelasyon bulunur. Evre 1 deki tümörlerde 5 yıllık hayatta kalım %100 e varırken evre 4 deki tümörlerde bu oran %0 dır. Tümörün kaynaklandığı epitelin cinsi de yaşam süresini etkileyen önemli bir faktördür. En kötü sürvi pankreatik kanal epitelinden kaynaklanan tümörlerde görülür (18).

Ampuller adenomların yalnızca endoskopik görünümüne göre ampuller kanserden veya adenom dışı poliplerden (karsinoid tümörler, gangliositik paragangliomalar vb.) ayrılması her zaman mümkün olmayabilir. Uygun tedaviye karar verilmesi için kesin histolojik tanı gereklidir. Forseps biyopsisi malignite olasılığını uzaklaştırmada %40'a varan oranda yetersiz olabilmektedir. Endoskopik biyopside yanlış negatiflik oranı özellikle geniş adenomlarda oldukça yüksek olduğundan geniş rezeksiyon veya ampullektomi yapılarak histopatolojik inceleme yapılması önerilir (19).

T	Primer tümör	Lenf nodu tutulumu		M Uzak metastaz		Evre	TNM		
		N		M					
Tx	Tümör varlığı değerlendirilemiyor	Nx	Değerlendirilemiyor	Mx	Değerlendirilemiyor	0	Tis	N0	
T0	Tümör delili yok	N0	Yok	M0	Yok	I	T1	N0	M0
Tis	İnsitu karsinom	N1	Var	M1	Var	II	T 2/3	N0	
T1	Tümör ampullaya sınırlı					III	M0		
T2	Tümör duodenum duvarına invazyon yapmış					IV	T1/2/3	N0	
T3	Tümör pankreasa 2cm veya daha az invazyon yapmış						M0		
T4	Tümör pankreasa 2cm den daha fazla invazyon yapmış veya komşu organ tutulum var						T4	N0/1	M0
							T1/4	N0/1	M1

Tablo-3 : Ampuller adenokarsinomda evreleme (T:Tumor büyüklüğü, N:Regional lenf nodu tutulumu, M:Metastaz )

FAP le birlikte olan ampuller adenomlarda kanser riskinin belirlenmesinde kullanılan bir yöntem, duodenumdaki polip sayısı, büyüklüğü ve histolojisi dikkate alınarak oluşturulmuş bir sınıflama sistemi olan Spigelman sistemidir (Tablo-4). FAP li hastaların %10-30 unda duodenumda Spigelman evre IV adenomatozis ve ampuller lezyonlar bulunur. Bu hastalarda kümülatif kanser riski %30-40 civarındadır ve bu nedenle profilaktik pankreatikoduodenektomi önerilir. Spigelman evre II ve III de rezeksiyon sonrasında yakın endoskopik takip yapılmak şartıyla endoskopik tedavi uygulanabilir (20,21,22).

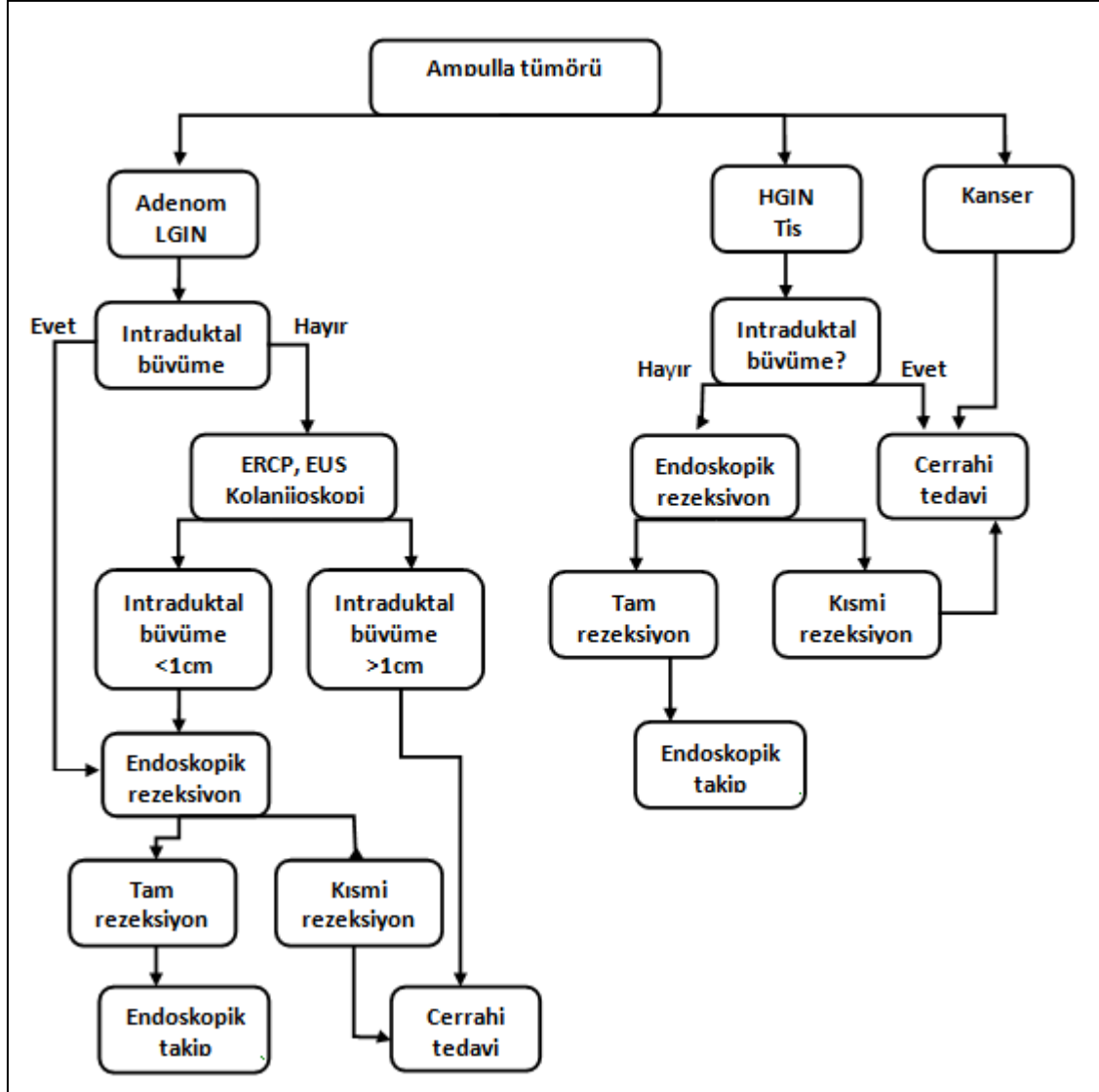
	Skor			Skora göre evreleme
	1	2	3	
Polip sayısı	1 - 4	5 - 20	>20	Evre 0: Polip yok
Polip büyüklüğü (mm)	1 - 4	5 - 10	>10	Evre 1: 1 - 4 puan
Histoloji	Tübüler	Tübülovillöz	Villöz	Evre 2: 5 - 6 puan
Displazi	Hafif	Orta	Şiddetli	Evre 3: 7 - 8 puan
				Evre 3: 9 - 12 puan

Tablo- 4 : Modifiye Spigelman skora sistemi

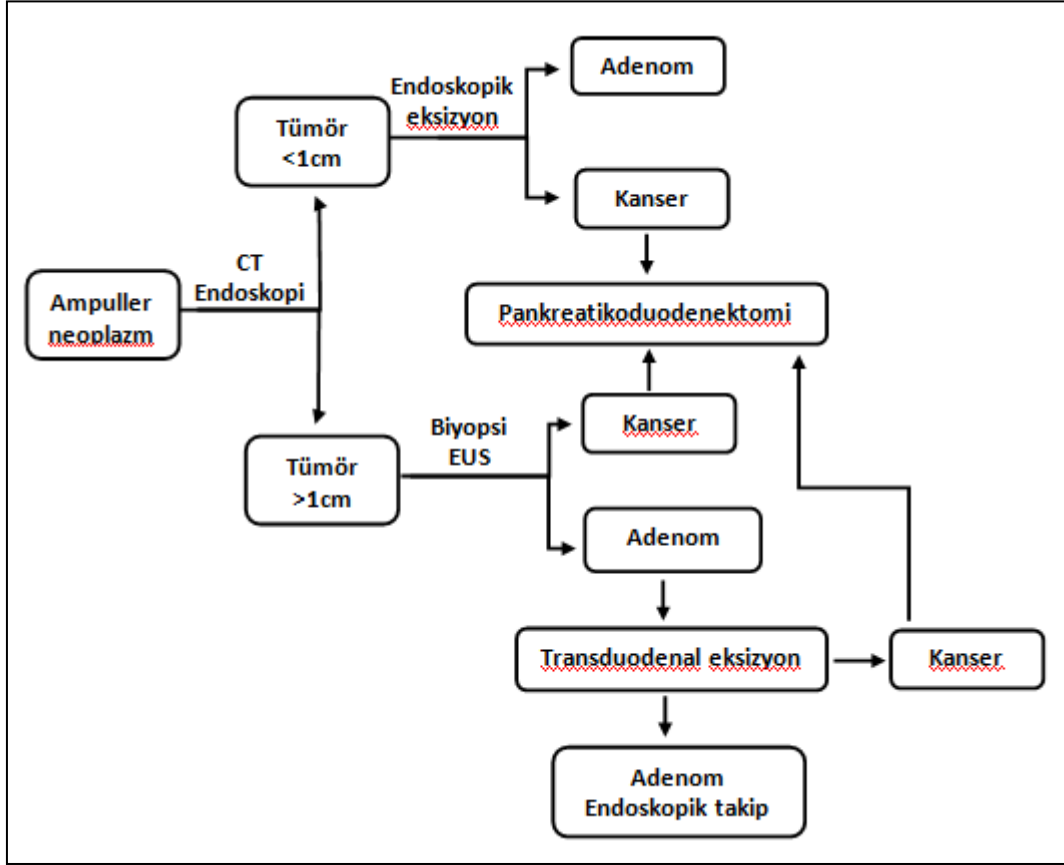
## Tedavi

Rezeke edilen ampuller kanserlerin %90 ında adenom dokusu bulunması nedeniyle major veya minor papilla adenomlarının da kolon poliplerinde olduğu gibi prekanseröz lezyonlar olduğu kabul edilir. Bu nedenle ampuller adenomların tedavisinde lezyonun tamamen çıkarılması temel amaç olmalıdır (3). Ampuller adenomlarda histolojik bulgular,

intraduktal yayılım ve tümör büyüklüğüne göre tasarlanmış algoritmeler tablo- 5 ve 6 da görülmektedir (15,16).



Tablo-5 : Ampuller adenomlarda histolojik bulgular ve intraduktal yayılıma göre tasarlanmış terapötik algoritim (HGIN:High grade intraepithelial neoplasia, LGIN: Low grade intraepithelial neoplasia, Tis: Tumor insitu) (16)



Tablo-6 : Ampuller adenomlarda tümör büyüklüğüne göre tasarlanmış terapötik algoritim. (EUS: Endoskopik ultrasonografi, CT: Computed tomography) (15).

### Cerrahi tedavi:

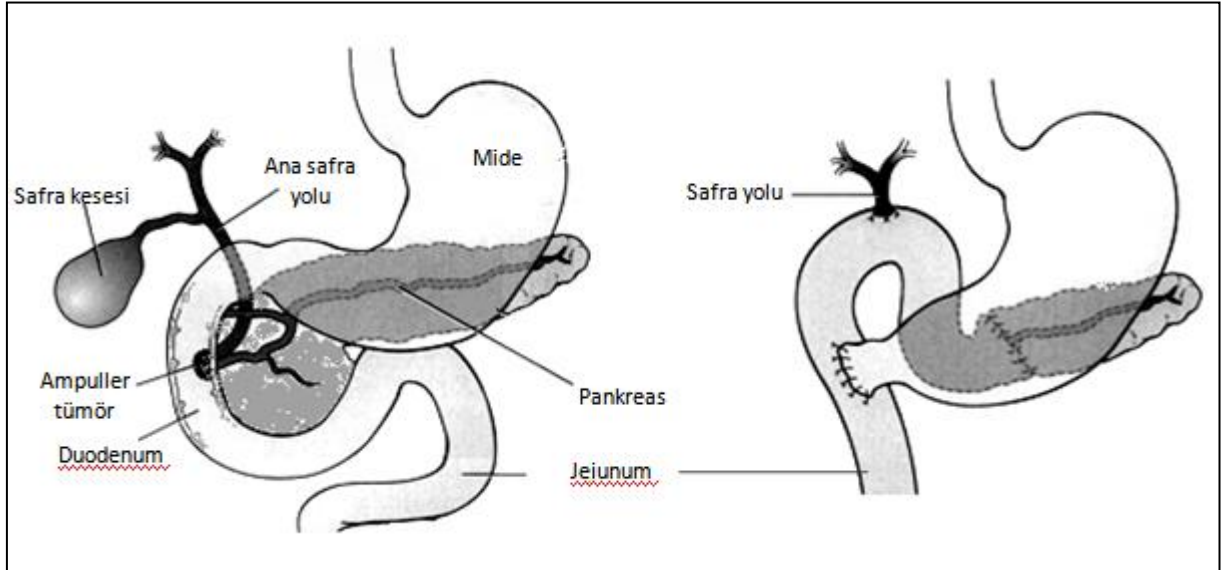
Alternatif tedavi yöntemlerinin ortaya çıkmasına rağmen ampuller tümörlerde cerrahi rezeksiyon temel tedavi yöntemi olma özelliğini sürdürmektedir (17). Ampuller adenomların cerrahi tedavisinde uygulanan yöntemler lokal transduodenal rezeksiyon, pankreatikoduodenektomi (Whipple ameliyatı) ve pankreas koruyucu duodenektomidir.

**Lokal transduodenal rezeksiyon:** Lokal transduodenal ampuller rezeksiyon (ampullektomi), operasyon sırasında frozen section yapılarak benign olduğu gösterilen ampüller tümörler, ampullanın nöroendokrin tümörleri ve iyi seçilmiş ampuller adenokanserlerin tedavisinde tercih edilir. Bazı otörler T1 evresindeki ampuller kanserlerde lokal eksizyon yapılmasını tavsiye ederlerse de bu evredeki ampuller kanserlerin %10 unda lenf nodu metastazı bulunması ve nodal eradikasyon sağlayamaması nedeniyle lokal rezeksiyon önerilmez. Transduodenal yaklaşımla yapılan lokal rezeksiyon pankreatikoduodenektomi gibi radikal cerrahi girişimlere göre daha düşük mortalite ve morbiditeye sahip olmakla birlikte bazı dezavantajları söz konusudur. Bunlardan biri adenom içinde malignite bulunabilmesi olasılığıdır. Bu nedenle intraoperatif frozen section her vakada uygulanmalıdır. Intraoperatif frozen her vakada doğru evreleme yapılmasını sağlayamayabilir ve postoperatif histolojik incelemede invaziv kanser görülmesi halinde hastanın ikinci kez ameliyata alınması gerekebilir. Rezeksiyon sınırında malignite görülmesi halinde radikal rezeksiyon yapılmalıdır. Lokal rezeksiyonun diğer bir dezavantajı



%30 a varabilen lokal nüks riskidir (23,24). Ampuller adenokanselerde ampullektomi sonrasında 5 yıllık sürvi %40 civarındadır (25,26). Laparoskopik transduodenal periampuller polip rezeksiyonu bir vaka bildirimini şeklinde yayınlanmıştır (27).

**Pankreatikoduodenektomi:** Pankreatikoduodenektomi (Whipple ameliyatı) ampuller adenokanselerde seçilecek tedavi yöntemidir. Genellikle lokal lenf nodu rezeksiyonu ile birlikte pilor koruyucu distal gastrektomi ve pankreatikoduodenektomi uygulanır, (Şekil-4). Rekürrens riski olmaması, total rezeksiyon olanağı sağlaması ve sporadik adenom vakalarında işlem sonrasında endoskopik takibe gerek olmaması başlıca avantajlarıdır. Pankreas koruyucu duodenektomide duodenum, pilor yerinde bırakılarak Treitz ligamentine kadar ve pankreas korunarak çıkarılır. Radikal cerrahi rezeksiyonda operatif mortalite %5-15, morbidite %25-50 civarındadır. Kanama, biliyer obstrüksiyon, pankreatit, perforasyon, mide boşalımında gecikme, anastomoz kaçağı ve fistül oluşumu, yara enfeksiyonu, sepsis, diyabet veya pankreatik eksokrin yetersizlik gibi metabolik bozukluklar radikal cerrahi tedavi sonrasında görülebilecek komplikasyonlardır. Birçok seride rezektabilite %90-100 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir. FAP li hastalarda kalan duodenum endoskopik kontrollerle izlenmelidir. Postoperatif dönemde pankreatik fistül gelişme sıklığı ampuller adenokanselerde pankreas kanserine göre daha fazladır ve hastaların %25 inde görülür (17,28,29).

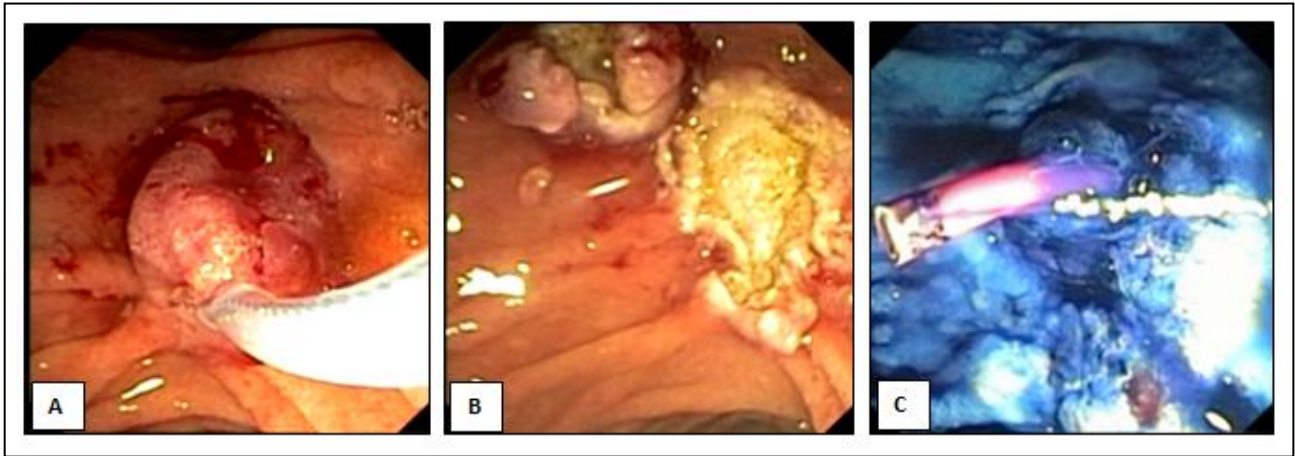


Şekil-4: Ampuller tümörde pilor koruyucu pankreatikoduodenektomi, cerrahi öncesi ve sonrasındaki anatomi (17).

### Endoskopik tedavi:

Ampuller lezyonların endoskopik tedavisinde kullanılan yöntemler endoskopik rezeksiyon, laser fotoablasyon ve argon plazma koagülasyonudur (APC). Endoskopik tedavi yöntemlerinin uzun dönemdeki sonuçları hakkındaki bilgiler yetersizdir. Endoskopik rezeksiyon (endoskopik papillektomi, snare papillectomy) hastanede yatmayı gerektirmemesi ve sedasyon altında yapılabilmesi gibi avantajları nedeniyle tercih edilir. Endoskopik

rezeksiyonda uygun hasta seçimi önemlidir. Ampuller tümörün endoskopik görünümü endoskopik rezeksiyonunun yapılabilirliğine karar verilmesinde yardımcıdır. Düzgün sınırlı, yumuşak kıvamda, ülserasyonsuz, spontan kanama göstermeyen 1cm den küçük lezyonlar endoskopik rezeksiyon için daha uygundur. Yüksek dereceli displazi veya insitu karsinom bulunan olgular endoskopik olarak tedavi edilebilirler ancak invaziv adenokanser varlığı endoskopik tedavi için kontrendikasyon oluşturur (30,31). Endoskopik rezeksiyon öncesinde bilinmesi gereken diğer önemli bir konu tümörün biliyer veya pankreatik kanal içine uzanım gösterip göstermediğidir. EUS, intraduktal ultrasonografi ve ERCP bu amaçla kullanılacak tanı yöntemleridir. EUS, invazyon derinliğinin, lenf nodu tutulumunun ve intraduktal yayılımın gösterilmesinde, evrelemede ve rezektabilitenin değerlendirilmesinde yardımcıdır ve mümkün olan her vakada yapılmalıdır. EUS nin tümör büyüklüğü, bölgesel lenf nodu tutulumu ve vasküler invazyonun gösterilmesinde BT ye üstün olduğu gösterilmiştir (Tablo-2) (16). EUS yapılmış ve belirgin intraduktal uzanım görülmeyen vakalarda endoskopik rezeksiyon öncesinde rutin olarak ERCP yapılmasına gerek yoktur. EUS yapılmayan vakalarda ERCP duktal invazyon hakkında bilgi verebilir. Papillanın içine doğru 1cm den fazla uzanım gösteren ampuller tümörlerde endoskopik rezeksiyon tercih edilmemelidir (32). 3cm e yakın büyüklükteki lezyonlar endoskopik olarak çıkarılabilmekle birlikte geniş lezyonlarda kanser bulunma olasılığı yüksek olduğundan cerrahi tedavi tercih edilmelidir. Tümörün ampulla veya oddi sfinkterine sınırlı olduğu T1 evresindeki kanser vakalarının %10-50 sinde lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı, %20-40 ında da duktal invazyon bulunabildiğinden endoskopik rezeksiyon önerilmez. Bu vakalarda ancak kanser çıkarılan dokuya sınırlı olduğu takdirde küratif rezeksiyon yapıldığı söylenebilir (33).



Şekil-5: Endoskopik snare papillektomi. A; snaring, B; rezeksiyon sonrası, C; rezeksiyon sonrasında pankreas kanalına stent yerleştirilmesi

**Endoskopik papillektomi tekniği:** Bazı otörler endoskopik rezeksiyon öncesinde submukozal sıvı enjeksiyonu yapılmasını tavsiye ederlerse de bu uygulama rutin olarak gerekmez (Şekil-5). Enjeksiyon sonrasında lezyonda yükselme görülmemesi (lifting sign) lezyonun derin tabakalara invazyon gösterdiğinin işaretidir ve bu durum endoskopik rezeksiyon için bir kontrendikasyon oluşturur. Submukozal enjeksiyon için izotonik NaCl, dilüe adrenalin (1/10.000), metilen mavisi veya daha visköz bir solüsyon olarak hidrokspipilmetilsellüloz (Hyolorinik asit) kullanılabilir. Adrenalin, ampullektomi sırasında kanama riskini azaltabilme gibi bir üstünlüğe sahiptir (34,35,36). Submukozal enjeksiyon

lezyonun sınırlarını belirsiz hale getirebileceği ve snare ile yakalanabilirliğini azaltabileceği için aşırı enjeksiyondan kaçınılmalıdır. İşlem öncesinde pankreatik ve biliyer kanala az miktarda metilen mavisi enjeksiyonu rezeksiyon sonrasında bu kanallara ait orfislerin daha kolay görülebilmesine yardımcı olur. Endoskopik ampullektomi standart elektrokoter ve polipektomi snare kullanılarak lezyonunun tamamının snare içine alındığı görüldükten sonra enblok rezeksiyon şeklinde yapılır. Enblok rezeksiyon işlem süresini kısaltma, daha az elektrokoterizasyon gereksinimi ve lezyonun bir bütün halinde incelenmesine imkan sağlaması bakımından tavsiye edilir. Enblok rezeksiyon yapılamayan vakalarda lezyon birkaç parça halinde çıkarılabilir ve özellikle 2cm den büyük lezyonlarda genellikle parçalı rezeksiyon (piecemeal resection) yapılmasına gerek duyulur. Parçalı rezeksiyon aynı zamanda perforasyon riskinin azalması gibi bir avantaja sahiptir. Rezeksiyon sırasında pür kesi (pure cutting current), kesme ve koagülasyon (blended current) veya endocut seçeneklerinden biri kullanılabilir ve bu yöntemlerden birinin diğerine üstün olduğu gösterilememiştir (35,37,38). Enblok veya parçalı rezeksiyon sonrasında kalan küçük adenomatöz parçalar APC ile temizlenebilir. Papillektomi sonrasında APC uygulamasında perforasyon riski nedeniyle dikkatli olunmalıdır (39). Pankreatit ve pankreas kanalında stenoz oluşma riskini azaltmak amacıyla rezeksiyon sonrasında pankreas kanalına geçici stent yerleştirilmesi tavsiye edilir. Özellikle işlem sonrasında pankreatik kanaldan yeterli drenaj olmadığı görülen vakalarda pankreas kanalına 3-5 F çapında bir stent mutlaka yerleştirilmelidir. Yapılan çalışmalarda pankreas kanalına geçici stent yerleştirilmesiyle pankreatit gelişme riskinin belirgin ölçüde azaltılabileceği gösterilmiştir (%0-9,6 vs %20-25) (35,40,41,42). Stentin ne kadar süre ile yerinde bırakılacağına dair kesinleşmiş bir görüş birliği olmamakla birlikte stentin 3-4 gün sonra çıkarılması uygun bir yaklaşımdır. Ampullektomi sonrasında rutin olarak biliyer stent yerleştirilmesine gerek yoktur. Biliyer drenajın yeterli olmadığı düşünülen vakalarda 4-5 gün süreyle yerinde bırakılacak 7-10F çapındaki bir biliyer stent yerleştirilebilir veya nazobiliyer drenaj yapılabilir (16,43).

Ampulla tümörlerinin endoskopik rezeksiyonunda başarı oranı yaşlılarda (>50), küçük lezyonlarda ( $\leq$ 2cm), sporadik lezyonlarda (%87 vs %64) ve intraduktal invazyon bulunmayan vakalarda (%83 vs %46) daha yüksektir. Endoskopik rezeksiyonun başarı ve rekürrens oranları sporadik vakalarda FAP li vakalara göre daha kabul edilebilir düzeydedir (14,34). Hastaların %60-100 ünde tam endoskopik rezeksiyon mümkün olabilmektedir. Rezeksiyon sonrasında inkomplet rezeksiyon veya rekürrens sıklığı %0-33 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir. Endoskopik rezeksiyon yapılan hastaların %0-25 inde cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulur (14,15,16).

Endoskopik papillektomi yüksek riskli bir endoskopik girişim olarak kabul edilmelidir. Morbidite ve mortalitesi sırasıyla %23 (%10-55) ve %2 (%0-7) civarındadır. Pankreatit (%8-25), perforasyon (%0-8), kanama (%2-20), kolanjit (%0-2) ve papiller stenoz (%0-10) endoskopik ampullektominin başlıca komplikasyonlarıdır. Endoskopik rezeksiyon sonrasında zamanla skar dokusu veya tümör nüksüne bağlı olarak pankreatik veya biliyer kanallarda stenoz oluşabilir (44). Rezeksiyon sonrasındaki takip için standard bir protokol yoktur. Histopatolojik bulgulara, rezeksiyonun başarısına ve FAP olup olmamasına bağlı olarak tesbit edilecek makul aralıklarla endoskopik kontroller yapılmalıdır. Rezeksiyon sonrasında ilk yılda 6 ay ara ile endoskopi yapılarak biyopsi alınması uygun bir yaklaşımdır. 3. yıl sonunda rekürrens görülmeyen sporadik adenomlu hastalarda semptomatik olmadıkça endoskopik takibe gerek yoktur. FAP li vakalarda duodenumda adenom gelişme riski yüksek olduğundan endoskopik kontroller 3 yıl ara ile sürdürülmelidir (16).

## **Medikal tedavi:**

Adenom – karsinom ilişkisi nedeniyle ampuller adenomlar premalin lezyonlar olarak kabul edilirse de FAP ile birlikte bulunan ampuller adenomların genellikle benign gidiş gösterdikleri bilinmektedir (45,46). Komorbid hastalık, yaş vb. nedenlerle cerrahi tedavi uygulanamayacak hastalarda sarılık veya pankreatit gelişmediği sürece düzenli aralıklarla izleme yapılması uygun bir yaklaşımdır. FAP li hastalardaki küçük adenomlarda steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlarla (NSAEİ) tıbbi tedavi bir miktar küçülme sağlayabilir. Ampuller tümörlerin NSAEİ larla tedavisi ilgili çalışmalar daha çok FAP li hastalarla yapılan klinik araştırmalar ve vaka bildirimleri ile sınırlıdır. FAP li hastalarda bir selektif COX2 inhibitörü olan celecoxib' in günde 2 kez 400mg dozunda 6 ay süreyle kullanılması sonrasında duodenal polip sayısında ve polip büyüklüklerinde yaklaşık %15 oranında bir azalma olduğu (plaseboda %1,4) görülmüştür (47). Bu konudaki çalışmalar yetersiz olmakla birlikte NSAEİ ların cerrahi veya endoskopik girişim yapılamayacak seçilmiş hastalarda veya endoskopik rezeksiyon yapılmış vakalarda kullanılması düşünülebilir. Celecoxib koroner ve serebrovasküler hastalık oluşturma riski nedeniyle marketten çekilmiş olduğundan bu amaçla sulindac tercih edilmelidir (48,49).

**Kemoterapi ve radyoterapi:** Pankreatik adenokanserlerde adjuvan kemoradyoterapi sıklıkla kullanılmasına rağmen bu tedavilerin ampuller adenokanserlerdeki etkinliği konusunda yeterli veri yoktur. 5FU, doxorubicin ve mitomycin C ile yapılan kemoterapinin ampuller adenokanserlerde tümör rekürrensini geciktirdiğini bildiren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (50).

## **Prognoz ve İzleme**

Ampuller karsinomlar üst gastrointestinal sistemin en yüz güldürücü malign tümörleri olmakla birlikte tedavi edilmeyen vakalar kolestaz nedeniyle aylar içinde kaybedilirler. Anrezektabl ampuller adenokanserlerde ortalama sürvi 5-9 ay arasındadır. Tedavi sonrasında 5 yıllık hayatta kalma oranları tümörün evresine bağlı olmak üzere %10-90 arasında değişen değerlerde bildirilmektedir ve bu süre pankreas adenokanserlerine göre belirgin olarak daha uzundur. Lenf nodu tutulumu, tümörün farklılaşım derecesi ve cerrahi sırasındaki kan kaybı miktarı sürvinin belirlenmesinde rol oynayan faktörler olarak bildirilmiştir (51,52). 1. ve 2. evredeki tümörlerde 5 yıl hayatta kalma oranı %75-90 ken 3. ve 4. evredeki tümörlerde bu oran %0-25 arasındadır (17). Benign ampuller adenomların lokal rezeksiyonu sonrasında da kansere dönüşüm görülebileceğinden lokal rezeksiyon yapılmış olan vakaların 6-12 aylık aralıklarla düzenli olarak takip edilmeleri gerekir. Endoskopik rezeksiyon sonrasında takip için standard bir protokol yoktur. Histopatolojik bulgulara, rezeksiyonun başarısına ve FAP olup olmasına bağlı olarak tesbit edilecek makul aralıklarla endoskopik kontroller yapılmalıdır. Rezeksiyon sonrasında ilk yılda 6 ay ara ile endoskopi yapılarak biyopsi alınması uygun bir yaklaşımdır. 3. yıl sonunda rekürrens görülmeyen sporadik adenomlu hastalarda semptomatik olmadıkça endoskopik takibe gerek yoktur. FAP li vakalarda duodenumda adenom gelişme riski yüksek olduğundan duodenoskop kullanılarak endoskopik kontroller 3 yıl ara ile sürdürülmelidir (15,16).

Ampuller tümürlü hastalara rutin olarak kolonoskopi yapılması tavsiye edilmemesine rağmen bu hastaların büyük çoğunluğunda anemi veya dışkıda gizli kan pozitifliğini açıklamak amacıyla kolonoskopi yapılmaktadır.

## KAYNAKLAR

- 1- Yamaguchi K, Enjoji M: Carcinoma of the ampulla of Vater. *Cancer* 1987;59:506-515.
- 2- Sivak MV, Jagelman DC. Upper gastrointestinal endoscopy in polyposis syndromes: familial polyposis coli and Gardner's syndrome. *Gastrointest Endosc* 1984;30:102-167.
- 3- Michelassi F, Erroi F, Dawson PJ, et al. Experience with 947 consecutive tumors of the duodenum, ampulla, head of the pancreas, and distal common bile duct. *Ann Surg* 1989;210:544-544.
- 4- Sellner F. Investigations on the significance of the adenoma-carcinoma sequence in the small bowel. *Cancer* 1990; 66:702-715.
- 5- Ryan DP, Schapiro RH, Cohen EB. Villous tumors of the duodenum. *Ann Surg* 1986; 203:301-306.
- 6-Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, et al. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989; 2:783-785.
- 7- Attard TM, Cuffari C, Tajouri T, et al. Multicenter experience with upper gastrointestinal polyps in pediatric patients with familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:681-686.
- 8- Marsumoto T, Lida M, Nakamura S, et al. Natural history of ampullary adenoma in familial adenomatous polyposis; reconfirmation of benign nature during extended surveillance. *Am J Gastroenterol* 2001; 121:1127-1135.
- 9- Ryan DP, Schapiro RH, Warshaw AL. Villous tumors of the duodenum. *Ann Surg* 1986; 206:301-306.
- 10- Yamaguchi K Enjoji M. Carcinoma of the ampulla of Vater. *Cancer* 1987;59:506-515.
- 11- Roder JD, Schenieder PM, Stein HJ, et al. Number of lymph node metastases is significantly associated with survival in patients with radically resected carcinoma of the ampulla of Vater. *Br J Surg* 1995;82:1693-1696.
- 12- Allema JH, Reinders ME, van Gulik TM, et al.: Results of pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinoma and analysis of prognostic factors for survival. *Surgery* 1995;117: 247-253.
- 13- Hirota WK, Zyckerman MJ, Adler DG, et al. ASGE guideline: The role of endoscopy in the surveillance of premalignant condiditons of the upper GI tract. *Gastrointest Endosc* 2006; 63:570-580.
- 14- Jin SG, Chen ZY, Yan LN, et al. A rare case of periampullary carcinoma with ectopic ending of Vater's ampulla *World J Gastroenterol* 2009;7; 15(37): 4729-4731.
- 15- Keith D. Lillemoe, Tumors of the Gallbladder, Bile Ducts, and Ampulla. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (Eds), *Gastrointestinal and liver disease*. WB Saunders, 8'th edition, New York, 2006, pp:1487-1502.
- 16- Monica Pandolfi, Margareth Martino, Armando Gabbrielli. Endoscopic Treatment of Ampullary Adenomas. *Journal of Pancreas* 2008;9(1): 1-8.
- 17- Isenberg G, Wong RC. Benign and malignant ampullary tumors. Brandt LJ (Ed), *Clinical Practice of Gastroenterology*. Churchill Livingstone, Philadelphia, 1999, pp: 1157-1122.
- 18- Elek G, Gyori S Toth B, Pap A. Histological evaluation of preoperative biopsies from ampulla vateri. *Pathol Oncol Res* 2003; 9:32-41.
- 19- Bohnacker S, Soehendra N, Maguchi H, et al. Endoscopic resection of benign tumors of the papilla of vater. *Endoscopy* 2006;38:521-525.
- 20- Björk J, Akerbrant H, Iselius L, et al. Periampullary adenomas and adenocarcinomas in familial adenomatous polyposis: cumulative risks and APC gene mutations. *Gastroenterology* 2001; 121:1246-1248.

- 21- Jean, Christopher Saurin, Christelle Gutknecht, Bertrand Napolen et al. , Surveillance of Duodenal Adenomas in Familial Adenomatous Polyposis Reveals High Cumulative Risk of Advanced Disease *J Clin Oncol* 2004;22(39): 493-498.
- 22- Dixon E, Vollmer CM, Sahaipal A, et al. Transduodenal resection of periampullary lesions. *World J Surg* 2005;29:649-652.
- 23- Martin JA, Haber GB. Ampullary adenoma; Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2003; 13:649-669.
- 24- Sarmiento JM, Thompson GB, Nagorney DM, et al. Pancreas sparing duodenectomy for duodenal polyposis. *Arch Surg* 2002;137:557-564.
- 25- Tarazi RY, Hermann RF, Voyt DP. Results of surgical management of periampullary tumors: A 35-year experience. *Surgery* 1986;100:716-720.
- 26- Klein P, Reinburger B, Kart LS, et al. Is local excision of T1 ampullary carcinomas justified? *Eur J Surg Oncol* 1996;22:366-370.
- 27- Rosen M, Zuccaro G, Brody F. Laparoscopic resection of a periampullary villous adenoma. *Surg Endosc* 2004;17:1322-1323.
- 28- Cameron JL, Pitt HA, Yeo CJ, et al: One hundred and forty and fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: Pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg* 1997;226:248-253.
- 29- Castro SM, VanHeek NT, Kuhlman KFD, et al: Surgical management of neoplasms of the ampullary of Vater: Local resection or pancreaticoduodenectomy and prognostic factors for survival, *Surgery* 2004;136:994-1001.
- 30- Han J, Kim MH: Endoscopic papillectomy for adenomas of the major duodenal papilla . *Gastrointest Endosc* 2006;63:292-301.
- 31- Yoon SM, Kim MH, Kim MJ, et al. Focal early stage cancer in ampullary adenoma: surgery or endoscopic papillectomy. *Gastrointest Endosc* 2007;66:701-707.
- 32- Cheng CL, Sherman S, Fogel EL, et al. Endoscopic snare papillectomy for tumors of the duodenal papillae. *Gastrointest Endosc* 2004;60:757-764.
- 33- Seewald S, Omar S, Soehendra N. Endoscopic resection of tumors of the ampulla of Vater: how far up and how deep down can we go? *Gastrointest Endosc* 2006;63:783-8.
- 34- Bohnacker S, Seitz U, Nguyen D, Thonks F, et al. Endoscopic resection of benign tumors of the duodenal papilla without and with intraductal growth. *Gastrointest Endosc* 2005; 62:551-60.
- 35- Desilets DJ, Dy RM, Ku PM, Hanson BL, et al. Endoscopic management of tumors of the major duodenal papilla: refined techniques to improve outcome and avoid complications. *Gastrointest Endosc* 2001;54:202-8.
- 36- Eswaran SL, Sanders M, Bernadino KP, et al. Success and complications of endoscopic removal of giant duodenal and ampullary polyps: a comparative series. *Gastrointest Endosc* 2006;64:925-32.
- 37- Cheng CL, Sherman S, Fogel EL, et al. Endoscopic snare papillectomy for tumors of the duodenal papillae. *Gastrointest Endosc* 2004; 60:757-64.
- 38- Norton ID, Gostout CJ, Baron TH, et al. Safety and outcome of endoscopic snare excision of the major duodenal papilla. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:239-43.
- 39- Catalano MF, Linder JD, Chack A, et al. Endoscopic management of adenoma of the major duodenal papilla. *Gastrointest Endosc* 2004;59:225-232.
- 40- Martin JA, Haber GB, Kortan PP, et al. Endoscopic snare ampullectomy for resection of benign ampullary neoplasms. *Gastrointest Endosc* 1997; 45:139.
- 41- Zadorova Z, Dvofak M, Hajer J. Endoscopic therapy of benign tumors of the papilla of Vater. *Endoscopy* 2001; 33:345-7.
- 42- Fazel A, Quadri A, Catalano MF, et al. Does a pancreaetic duct stent prevent post ERCP pancreatitis? A prospective randomized study. *Gastrointest Endosc* 2003; 57:291-4.

- 43-Binmoeller KF, Boaventura S, Ramsperger K, Soehendra N, Endoscopic snare excision of benign adenomas of the papilla of Vater. *Gastrointest Endosc* 1993; 39: 127-31.
- 44-Eswaran SL, Sanders M, Bernadino KP, et al. Success and complications of endoscopic removal of giant duodenal and ampullary polyps: a comparative series. *Gastrointest Endosc* 2006; 64:925-932.
- 45-Burke CA, Beck GJ, Church JM, et al. The natural history of untreated duodenal and ampullary adenomas in patients with familial adenomatous polyposis followed in an endoscopic surveillance program. *Gastrointest Endosc* 1999;49:358-364.
- 46-Moozar KL, Madlensky L, Berk T, et al. Slow progression of periampullary neoplasia in familial adenomatous polyposis. *J Gastrointest Surg* 2002;6:831-837.
- 47- Phillips RK, Wallace MH, Lynch PM, et al. A randomized, double blind placebo controlled study of celecoxib, a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, on duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2002; 50:857-860.
- 48- Theodore C: Adenomas of the ampulla of Vater in familial adenomatous polyposis: Christian Theodore responds. *Gastroenterology* 2004;126:628-629.
- 49- Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zuber AG, et al. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2006; 355:873-884.
- 50-Bakkevold KE, Arnesen B, Dahl O, et al. Adjuvant combined chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater: Results of a controlled prospective, randomized multicenter trial. *Eur J Cancer* 1993;698:A29.
- 51-Kalady MF, Clary BM, Tyler DS, et al. Pancreas, preserving duodenectomy in the management of duodenal familial adenomatous polyposis. *J Gastrointest Surg* 2002; 6:82.
- 52- Talamini MA, Moesinger RC, Pitt HA, et al. Adenocarcinoma of the ampulla of Vater: A 28 year experience. *Ann Surg* 1997;225:590-596.