

Diagnostika a léčba ampulomů

Zdena Zádorová

II. interní klinika FNKV a 3. LF UK, Praha

Detekce tumorů papily Vaterovy, včetně ampulárních adenomů byla zlepšena rutinním screeningovým endoskopickým vyšetřením a zobrazovacími modalitami. Časná a přesná diagnóza ampulomů vede k časně terapii a lepší prognóze. ERCP se ukázala být nejlepší diagnostickou metodou ke stanovení povahy obstrukce u nemocných s ikterem. Endoskopická ultrasonografie (EUS) umožňuje určit velikost, rozsah, invazi do pankreatu, je vhodná k určení terapeutické alternativy. Chirurgický přístup zůstává základní léčebnou modalitou v léčbě ampulárního karcinomu. Endoskopická terapie benigních nádorů je bezpečná metoda s nulovou mortalitou a akceptovatelnou morbiditou, jeví se být dobrou alternativou chirurgické resekce zejména u rizikových nemocných. Diagnostika a léčba ampulomů je v současnosti příkladem multidisciplinární spolupráce mezi gastroenterologem, patologem a hepatobiliárním chirurgem.

Klíčová slova: ampulom, ERCP, EUS, endoskopická terapie.

Diagnosis a therapy of ampullary tumors

Detection of tumors of the ampulla of Vater, including ampullary adenoma, has been improved by routine screening endoscopic procedures and imaging modalities. Early and accurate diagnosis of tumours of the ampulla of Vater will lead to early treatment and subsequent better prognosis. ERCP has been shown to be one of the best diagnostic modalities. Endosonography and intraductal ultrasonography can reveal the size and extent of a tumor, accurately demonstrate invasion into peripancreatic tissue, and give a therapeutic alternative. Endoscopic resection and ablation of benign ampullary tumors appears to be a viable alternative to surgical therapy with acceptable morbidity. Diagnosis a therapy of ampullary tumors is multimodal and multidisciplinary with the participation of gastroenterologist, pathologist and hepatobiliary surgeon.

Key words: ampullomas, ERCP, EUS, endoscopic therapy.

Úvod

Nádory v oblasti Vaterovy papily postihují jednak oblast papily, ale pro svou složitou anatomickou situací mohou postihovat i distální část Wirsungu, choledochu a intraampulární oblast sliznice papily. Jde o vzácné gastrointestinální tumory, představující asi 0,5 % všech gastrointestinálních malignit a asi 10–36 % všech chirurgicky řešených pankreatoduodenálních tumorů (1–4). Přes svou relativně nízkou incidenci patří tyto nádory k nejčastějším příčinám maligní obstrukce žlučových cest (5–8). Jejich lokalizace způsobuje klinické příznaky, dovolující většinou časnější diagnózu nemoci a možnost časně terapie oproti nádorům pankreatu.

Obvykle se projevují cholestázou, ataky cholangitidy nebo pankreatitidy, perzistujícím ikterem, anemizací, dyspepsií nebo bolestmi břicha, váhovým úbytkem nebo jsou náhodným nálezem při gastrokopii (7, 8, 9). CA 19–9 bývá zvýšeno u 86,4 % ampulárních karcinomů (10). Ampulomy mají vyšší resekabilitu v době diagnózy (70–80 % proti 10–25 % karcinomu pankreatu), a dlouhodobé přežívání po operaci (11). Vyznačují se ve srovnání s karcinomem pankreatu více expanzivním než infiltrativním růstem, nižší incidencí metastáz do uzlin a menší angioinvasí (12, 13). Postihují obvykle nemocné v 5.–7. dekádě, hranice výskytu se však přesouvá i do mladších věkových skupin (5, 6). Včasná

diagnostika těchto tumorů je i přes pokročilost moderních diagnostických postupů stále velkým problémem.

Ampulomy zahrnují řadu histologických typů tumorů od benigních až po maligní formy. Z **benigních** se nejčastěji vyskytují **tubulovillozní a vilozní adenomy**. Byly nalezeny až u 0,04–0,12 % pitevních nálezů (14). Adenomy papily mají histologickou skladbu identickou s kolorektálními adenomy. Mohou být diagnostikovány během různých stadií svého vývoje: ve stadiu časném = klasifikované od dysplazií lehkého stupně až po intraepiteliální adenokarcinom, ve stadiu pozdějším = invazivním, odpovídajícím ampulárnímu adenokarcinomu (3, 4,

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

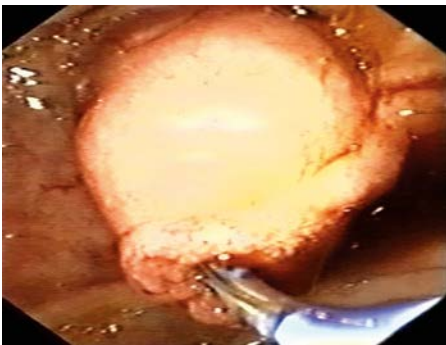
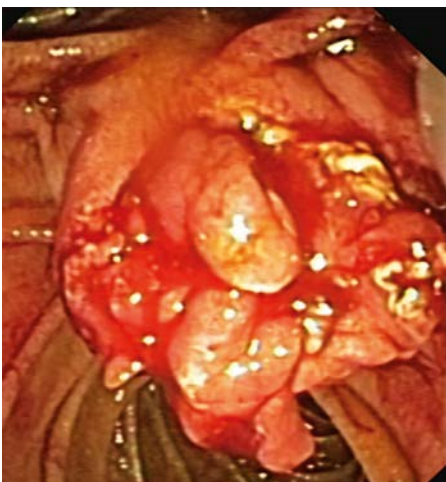
doc. MUDr. Zdena Zádorová, Ph.D., zadorova@post.cz

II. interní klinika FNKV a 3. LF UK, Šrobárova 50, 100 00 Praha 10

Cit. zkr: Onkologie 2018; 12(2): 74–77

Článek přijat redakcí: 31. 12. 2017

Článek přijat k publikaci: 6. 2. 2018

Obr. 1. Zevně rostoucí ampulom**Obr. 2.** Ampulom intraampulárně rostoucí**Obr. 3.** Ampulom intraampulárně rostoucí, protruze nádoru po EPT**Obr. 4.** Ulcerující ampulom

7). Riziko malignizace ampulárních adenomů se jeví být vyšší než u adenomů jinde v duodenu (6, 15). Histologická diagnóza adenomu v ode-

braných vzorcích nevylučuje možnost existence karcinomu hlouběji. Až u 35 % adenomů v této lokalizaci jsou popisovány maligní změny (4, 6, 15–18). **Maligní nádory** mohou vzniknout z buněk papily, okolní sliznice duodena nebo terminálního choledochu resp. pankreatického vývodu. Pro vzájemnou blízkost těchto tkání je často obtížné určit přesný původ (3, 19). Z hlediska molekulárně genetických mechanismů karcinogeneze lze ampulární karcinomy rozdělit na nádory vycházející z buněk papily = **intestinální typ**, který má tubulární strukturu, je až v 90 % spojen s adenomatózní komponentou, je zde předpokládána adenom-karcinomová sekvence jako u kolorektálního karcinomu (KRCA), o čemž svědčí i vysoký výskyt mutací v genech, které jsou často postiženy u sporadického KRCA (K-ras, p53, p16, APC). Tento typ ampulomů má lepší prognózu, je podstatně méně agresivní, invaze do uzlin dosahuje cca 18 %. Druhý, tzv. **pankreatobiliární typ**, který vychází ze sliznice choledochu a pankreatického vývodu, je agresivnější, má výrazně horší prognózu, a svým chováním se blíží karcinomu pankreatu. Adenomatózní komponenta dosahuje pouze 9 %, **invaze do uzlin 55 %** (12, 13, 20). Tento typ nádoru je popisován u 22–74 % ampulárních adenokarcinomů (12, 13, 21). Některé ampulární adenokarcinomy mohou vykazovat smíšené rysy intestinálního i pankreatobiliárního typu (21, 22).

Ampulomy jsou častěji popisovány u nemocných s **familiární adenomatózní poly pózou (FAP)**. Vyskytují se až u 27–67 % těchto nemocných (5, 23, 24, 25). Riziko vzniku ampulomu je u těchto nemocných o 100–200 % vyšší než v ostatní populaci a ampulární karcinom se vyskytuje i v mladších věkových skupinách (26). Proto je u nálezu ampulomu doporučena koloskopie k vyloučení koincidence polypů kolonických a nemocní s FAP by měli mít provedenu endoskopii horní části GIT.

Diagnostika

Rozbor anamnézy, laboratorní profil, běžná rentgenová vyšetření, většinou ani ultrasonografické vyšetření (US) a CT nebo MR nepřinášejí v raných stádiích, často ani při pokročilejším onemocnění významnou pomoc v diagnostice těchto nádorů (4, 7, 8, 26). Dostupná data ukazují, že se dá do jisté míry předpokládat maligní nádor podle určitých klinických příznaků (tabulka 1) (27, 28).

Tab. 1. Ampulom: předoperační diagnóza malignity

Symptomy	Maligní	Benigní
Ikterus	70–75 %	12–29 %
Hubnutí	40–50 %	11–17 %
Pruritus	15 %	< 5 %
Asymptomatický	< 5 %	20 %

(Beger, Arch Surg 1999, Winter & Cameron J Gastro-intest Surg 2010)

Tab. 2. TNM klasifikace ampulomů

■ TX – Primární nádor nelze posoudit
■ T0 – Bez známek primárního nádoru
■ Tis – Karcinom in situ
■ T1 – Nádor ohraničen na Vaterovu papilu
■ T2 – Postižení stěny duodena
■ T3 – Infiltrace 2 cm nebo méně pankreatu
■ T4 – Infiltrace 2 cm nebo více pankreatu nebo jiného orgánu
■ Nx – Nelze posoudit regionální uzliny
■ N0 – Regionální uzliny bez postižení
■ N1 – Metastázy v regionálních uzlinách
■ Mx – Přítomnost vzdálených metastáz nelze posoudit
■ M0 – Bez vzdálených metastáz
■ M1 – Vzdálené metastázy přítomny

Tab. 3. Postižení lymfatických uzlin podle stupně invaze

Intramukózní	T1im, D0	0 %
Submukózní	T1sm, D1	13–40 %
Muscul. propria	T2	67 %
Pancreas	T3	91 %

Yoshida Hepatogastroenterology 2000

Tab. 4. Výsledky endoskopické ampulektomie (36)

Úspěšnost	92–100 %	(98 %)
Rezidua po resekci	18–53 %	(33 %)
Rekurence	10–25 %	(16 %)
Komplikace	8–25 %	(21 %)

Zvláště přínosná pro morfologickou a histologickou diagnostiku nádorů VP se jeví **endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie (ERCP) s možností odběru materiálu k histologickému vyšetření** (4, 14, 16). Optické zhodnocení papily, zobrazení biliárního a pankreatického vývodu kontrastní látkou a zejména odběr materiálu k histologickému vyšetření dovoluje časnou detekci těchto nádorů (4). Podle vzhledu ampulomu při endoskopii lze odhadovat jeho histologickou skladbu. Nádor větší než 4 cm, s ulcerací, krvácením, tuhý při odběru biopsií většinou svědčí pro karcinom (4, 7, 30, 31). Vlastní topografická diagnostika, tj. zda vychází léze z duodena, ampuly, žlučových cest či pankreatu, představuje značný problém. U lézí menších rozměrů, často situaci vyřeší endoskopická ampulektomie a histologické vyšetření snesené léze. U rozměrnějších lézí s invazivním růstem (adenokarcinom) je topografická diagnostika obtížná a v některých případech až nemožná

(1, 2, 4, 7). Zásadní důležitost pro stanovení další terapie má staging nádoru (tabulka 2).

Endoskopická ampulektomie je považována za kurativní u T1, D0 karcinomů (3, 31, 32).

Podle makroskopického vzhledu rozdělujeme ampulomy na: **zevně rostoucí** (obrázek 1), což je nejčastější typ ampulomu, ale obvykle postihuje i část ampuly. Nejjednodušší k endoskopické terapii je adenom postihující pouze papilu, který představuje asi čtvrtinu těchto nádorů. Asi 16 % představuje **tumor intraampulárně rostoucí** (obrázek 2), který obvykle protruduje do duodena po endoskopické papilosfinkterotomii (EPT) (obrázek 3). Problémy pak představují ampulomy, rostoucí **intraduktálně. Ulcerující ampulom** (obrázek 4) roste do duodenální stěny a má nejhroší prognózu s až 80% postižením uzlin (14).

Nezbytnou součástí diagnostiky nemocí GIT jsou i informace o struktuře stěny trávicí trubice. **Endoskopická ultrasonografie (EUS)** umožňuje přímé zobrazení těchto nádorů po přiložení sondy do jejich těsné blízkosti. Neodliší adenom od karcinomu, rozhoduje pouze histologické vyšetření. Umožní **ale lokální staging** T1-T4 se spolehlivostí 70–90 %. Přesahuje vysoce možnosti CT i US (11, 22, 31, 33, 34). **Intraduktální ultrasonografie (IDUS)** s vyšší frekvencí než EUS, s vysokou rozlišovací schopností, je schopna samostatně zobrazit Oddiho svěrač. Velmi přírodná je zejména v případě časného karcinomu, kdy nádorová infiltrace postihuje pouze vrstvu Oddiho svěrače. Přesnost hodnocení expanzivity karcinomu papily Vaterovy dosahuje u IDUS až 75–100 % (35, 36). Je ale bohužel méně dostupná než EUS.

Odběr materiálu k **histologickému vyšetření** dovoluje časnou detekci těchto nádorů i možnost zlepšení prognózy u nemocných s ampulomem. Je popisována 45–85% diagnostická přesnost určení ampulomu, často dochází k diskrepancím mezi endoskopickým nálezem a výsledkem histologie. Problémy jsou způsobeny malým počtem biopsií získaných z povrchných částí tumoru (4, 8, 15, 38). Proto je doporučen odběr biopsií kličkou – zlepšuje velikost a kvalitu vzorků, a z hlubší části tumoru po endoskopické papilosfinkterotomii (EPT). Součástí diagnostiky ampulomů je i **CT** nebo **MR**, zejména k posouzení postižení uzlin a metastáz při pokročilém nádoru (4, 8, 11, 32).

Terapie ampulomů je stále předmětem diskuzí. Optimální léčba maligních nádorů je **chi-**

rurgická terapie – duodenopankreatektomie (Whippleova typu, pylorus šetřící duodenopankreatektomie). Původně udávaná vysoká mortalita (15–30 %) a morbidita v posledních letech ve velkých centrech výrazně klesá až na 5 % (14). Úspěch chirurgické léčby závisí na histologickém původu nádoru, stadiu a stavu regionálních uzlin (38). U benigních nádorů je možností volby chirurgická terapie (lokální excize) nebo endoskopická terapie. Pro kurativní **endoskopickou terapii** lze doporučit pouze benigní nádory, kdy není při ERCP prokázán intraduktální růst, histologicky jsou bez známek těžké dysplazie, při EUS tumor nepřerůstá do muscularis propria (1, 4, 7, 9, 14, 36). Je možno použít metodu endoskopické papilektomie polypektomickou kličkou, eventuálně kombinaci s argon-plazma koagulací (APC) či laserem. Podle velikosti nádoru lze usuzovat i na pravděpodobný rozsah invaze. Při adenomu větším než 3 cm je pravděpodobnější postižení intraduktální. Při postižení pouze sliznice je nulové postižení lymfatických uzlin, zatímco při prorůstání do pankreatu dosahuje postižení uzlin až 91 %. Ampulektomie může být kurativní u T1 D0 karcinomu, kde jde o infiltraci sliznice ampuly s nebo bez postižení Oddiho svěrače. V tomto případě nedochází k postižení uzlin a pětileté přežití je až 100% (tab. 3), zatímco u D1 ampulomu pětileté přežití dosahuje 45–70 % (3, 30, 31, 39).

Hlavním problémem endoskopické terapie je vyloučení malignity v adenomu. Nález adenomu v povrchně odebraných biopsiích nevylučuje možnost karcinomu hlouběji. Předoperační histologické vyšetření dosahuje až 56% nepřesnosti v určení diagnózy (37). Je to zřejmě z důvodů povrchně odebraných biopsií, neboť povrchové části karcinomu mohou imitovat adenom. Bylo prokázáno, že mnohočetné biopsie kličkami a zejména kličkou (větší vzorky) redukuje riziko falešně negativních výsledků. Všechny odstraněné části polypu by měly být pokud možno histologicky vyšetřeny, i když je někdy obtížné je vybavit. Doporučuje se případně opakovat odběry biopsií po EPT hlouběji a kaudálně od Oddiho svěrače k vyloučení malignity (4, 7, 15, 18, 37).

Komplikace po endoskopické terapii v popísaných studiích nejsou časté, zahrnují krvácení (6,2 %), akutní pankreatitidu (10,6 %), velmi sporadicky perforaci (3 %) (7, 9, 27, 29). Jsou většinou zvládnuty konzervativně. Jako prevenci akutní pankreatitidy po papilektomii doporučuje většina autorů zavedení stentu do pankreatického

vývodu a podání NSAID před výkonem (9, 40, 41). Prevencí perforace při endoskopickém výkonu je dodržování bezpečné resekcční linie. Bezpečný řez při ampulektomii je cca do poloviny ampuly, při hlubším řezu ke konci ampuly už může dojít k poškození pankreatu a perforaci. Nejlepší technikou endoskopické polypektomie je provedení an bloc resekce. Snižuje čas procedury a vyžaduje méně elektrokauterizace. Umožní také poslat celý vzorek patologovi a určení, zda jde o kurativní výkon. U piecemeal resekce je třeba vybavit všechny části polypu k histologickému vyšetření (7, 9, 36, 42). Endoskopická terapie se jeví jako bezpečná metoda s vysokou úspěšností a malým počtem komplikací, ale šance, že dojde k rekurenci, je poměrně vysoká (tabulka 4). Terapie zbytků adenomatózní tkáně může být provedena kličkou nebo termální ablací. Nejčastěji se používá APC k odstranění zbytkových nebo rekurentních adenomů a prevenci nebo léčbu krvácení po polypektomii. Je nezbytné snesené části znovu histologicky vyšetřit, i když předchází histologické vyšetření bylo negativní ve smyslu malignity (7, 9, 36).

U nemocných s maligními tumory, kteří nemohou být řešeni chirurgicky, je EPT a zavedení duodenobiliární drenáže (DBD) jednoduchou a bezpečnou metodou k vyřešení obstrukce, na rozdíl od chirurgické paliativní terapie, která vyžaduje provedení biliodigestivní anastomózy a je zatížena výrazně horší morbiditou, mortalitou a prognózou, zvláště, jde-li o nemocné rizikové a ve vysokém věku. Hlavním přínosem je rychlý ústup cholangitidy a vymizení ikteru. V situaci, kdy drenáž má být definitivním paliativním řešením, je doporučeno zavedení více stentů přes nádor do choledochu, které umožňují odtok žluči nejen přes lumen endoprotéz, ale i mezi nimi nebo zavedení metalického stentu jako definitivní řešení (4, 43).

Závěr

Tumory papily Vaterovy nejsou častým nálezem, přesto je máme možnost diagnostikovat v posledních letech častěji, díky velkému rozšíření endoskopických vyšetření, zvláště ERCP. Vzhledem k jejich strategické lokalizaci v místě vyústění žlučového a pankreatického vývodu do duodena je možná časná diagnóza. Podle endoskopického, endosonografického a histologického nálezu je možno stanovit i vhodný způsob terapie. Vaterova papila je častou loka-

lizací extrakolonických adenomů u nemocných s FAP. Pro všechny nemocné s FAP by mělo být samozřejmostí endoskopické vyšetření duo-

dena a papily. Diagnostika a léčba ampulomů je v současnosti příkladem multidisciplinární spolupráce mezi gastroenterologem, patolo-

gem a hepatobiliárním chirurgem. Jen společný postup umožňuje precizní diagnostiku a volbu optimální léčebné strategie.

LITERATURA

- Beger HG, Staif C, Schoenberg MH. Ampulectomy for adenoma of the papilla and ampullae of Vater. *Langenbecks Arch Surg* 1998; 383: 190–193.
- Bertoni G, Sassatelli R, Nigrisoli E, et al. Endoscopic snare papillectomy in patients with familial adenomatous polyposis and ampullary adenoma. *Endoscopy* 1997; 29: 685–688.
- Yamaguchi K, Enjoji M. Carcinoma of the ampulla of Vater. A clinicopathologic study and pathologic staging of 109 cases of carcinoma nad 5 cases of adenoma. *Cancer* 1987; 59: 506–515.
- Zádorová Z, Frič P, Jirásek A, et al. Ampulomy – symptomatologie a endobioptická diagnostika. *Endoskopie* 1993; 2–3: 21–23.
- Rosai J. Pancreas and ampullary region. In Ackerman's surgical pathology. Mosby-Year book 1996; Eight edition: 999–1003.
- Schutte M, Hruban RH, Gerads J. Abrogation of the Rb/p16 tumor-suppressive pathway in virtually all pancreatic carcinoma. *Cancer Res* 1997; 57: 3126–3130.
- Binmoeller K, Boaventura S, Ramsperger K, et al. Endoscopic snare excision of benign adenomas of the papilla of Vater. *Gastrointest Endosc* 1993; 39: 127–131.
- Bakkevold KE, Arnesjo B, Kambestad B. Carcinoma of the pancreas and papilla of Vater: presenting symptoms, signs, and diagnosis related to stage and tumour site. A prospective multicentre trial in 472 Patients. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 317–325.
- Zádorová Z, Dvořák M, Hajer J. Endoscopic therapy of benign tumors of the papilla of Vater. *Endoscopy*. 2001; 33(4): 345–347.
- Chen YF, Mai CR, Tie ZJ, et al. The diagnostic significance of carbohydrate antigen CA 19–9 in serum and pancreatic juice in pancreatic carcinoma. *Chin Med J (Engl)* 1989; 102: 333–337.
- Buscail L, Pages P, Berthelemy P, et al. Role of EUS in the management of pancreatic and ampullary carcinoma: a prospective study assessing resectability and prognosis. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 34–40.
- Esposito I, Friess H, Buchler MW. Carcinogenesis of cancer of the papilla and ampulla: pathophysiological facts and molecular biological mechanisms. *Langenbecks Arch Surg* 2001; 386: 163–171.
- Howe JR, Klimstra DS, Moccia RD. Factors predictive of survival in ampullary carcinoma. *Ann Surg* 1998; 228: 87–94.
- Huibregtse K, Tytgat GNJ. Carcinoma of the ampulla of Vater: The Endoscopic Approach. *Endoscopy* 1988; 20: 223–226.
- Ponchon T, Aucia N, Mitchell R, et al. Biopsies of the ampullary region in patients suspected to have sphincter of Oddi dysfunction. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 296–300.
- Cattel RB, Pyrtek LJ. Premalignant lesions of the ampulla of Vater. *Surg Gynecol Obstet* 1950; 90: 21–30.
- Seifert E, Schulte F, Stolte M. Adenoma and carcinoma of the duodenum and papilla of Vater: a clinicopathologic study. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 37–42.
- Stolte M, Pscherer C. Adenoma – carcinoma sequence in papilla of Vater. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 376–382.
- Robertson JFR, Imrie CW, Hole DJ, et al. Management of periampullary carcinoma. *Br J Surg* 1987; 74: 816–819.
- Lygidakis NJ, van der Heyde MN, Allema JH, et al. Subtotal duodenopancreatectomy for pancreatic duct, distal bile duct and periampullary carcinoma: short – and long term results. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 917–920.
- Kimura W, Futakawa N, Yamagata S, et al. Different clinicopathologic findings in two histologic types of carcinoma of papilla of Vater. *Jpn J Cancer Res*. 1994; 85(2): 161–166.
- Matsubayashi H, Watanabe H, Yamaguchi T, et al. Differences in mucus and K-ras mutation in relation to phenotypes of tumors of the papilla of vater. *Cancer*. 1999; 86(4): 596–607.
- Alexander JR, Anrews JM, Buchi KN et al. High prevalence of adenomatous polyps of the duodenal papilla in familial adenomatous polyposis. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 167–170.
- 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.
- Iida M, Aoyagi K, Fujimura Y, et al. Nonpolypoid adenomas of the duodenum in patients with familial adenomatous polyposis (Gardner's syndrome). *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 305–308.
- Buck JL, Elsayed AM. Ampullary tumors: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1993; 13: 193–212.
- 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): 526–32.
- Winter JM, Cameron JL, Olino K, et al. Clinicopathologic analysis of ampullary neoplasms in 450 patients: implications for surgical strategy and long-term prognosis. *J Gastrointest Surg*. 2010; 14(2): 379–387.
- Napoléon B, Pialat J, Saurin JC, et al. Adenomas and adenocarcinomas of the ampulla of Vater: endoscopic therapy. *Gastroenterol Clin Biol*. 2004; 28(4): 385–392.
- Nakao A, Harada A, Nonami T, et al. Prognosis of cancer of the duodenal papilla of Vater in relation to clinicopathological tumor extension. *Hepatogastroenterology*. 1994; 41(1): 73–78.
- Shirai Y, Tsukada K, Ohtani T, et al. Carcinoma of the ampulla of Vater: histopathologic analysis of tumor spread in Whipple pancreatoduodenectomy specimens. *World J Surg*. 1995; 19(1): 102–106; discussion 106–107.
- Chak A. Endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 2000; 32(2): 146–152.
- Tio TL, Sie LH, Kallimanis G, et al. Staging of ampullary and pancreatic carcinoma: comparison between endosonography and surgery. *Gastrointest Endosc*. 1996; 44(6): 706–13.
- Quirk DM, Rattner DW, Fernandez-Del Castillo C, et al. The use of endoscopic ultrasonography to reduce the cost of treating ampullary tumors. *Gastrointest Endosc* 1997; 46: 334–337.
- Itoh A, Goto H, Naitoh Y. Intraductal ultrasonography in diagnosing tumor extension of cancer of the papilla of Vater. *Gastrointest Endosc* 1997; 45(3): 251–260.
- Ito K, Fujita N, Noda Y. Endoscopic diagnosis and treatment of ampullary neoplasm (with video) *Dig Endosc*. 2011; 23(2): 113–117.
- Bourgeois N, Dunham F, Verhest A, et al. Endoscopic biopsies of the papilla of Vater at the time of endoscopic sphincterotomy: difficulties in interpretation. *Gastrointest Endosc* 1984; 30 (3): 163–166.
- Kayhara M, Nagakawa T, Ohta T, et al. Surgical strategy for carcinoma of the papilla of Vater on the basis of lymphatic spread and mode of recurrence. *Surgery* 1997; 121(6): 611–617.
- Yoshida T, Matsumoto T, Shibata K, et al. Patterns of lymph node metastasis in carcinoma of the ampulla of Vater. *Hepatogastroenterology*. 2000; 47(33): 880–883.
- Bohnacker S, Nguyen HG, Thonke F. Endoscopic papillectomy for the treatment of adenomas of the papilla of Vater in 51 patients. *Endoscopy* 1999; Suppl 31: E8.
- Saad AM, Fogel EL, McHenry L. Pancreatic duct stent placement prevents post-ERCP pancreatitis in patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction but normal manometry results. *Gastrointest Endosc*. 2008; 67(2): 255–261.
- Norton ID, Gostout CJ, Baron TH, et al. Safety and outcome of endoscopic snare excision of the major duodenal papilla. *Gastrointest Endosc*. 2002; 56(2): 239–243.
- Huibregtse K. Carcinoma of the ampulla of Vater role of endoscopic drainage. In Huibregtse K. *Endoscopic biliary and pancreatic drainage*. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York 1998: 97–100.