

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia

JOÃO PAULO LEMOS DA SILVEIRA SANTOS

**CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS E SOBREVIVÊNCIA
EM CINCO ANOS DE PACIENTES COM ADENOCARCINOMA
DA AMPOLA DE VATER DOS TIPOS INTESTINAL E
PANCREATOBILIAR**

Belo Horizonte

2023

JOÃO PAULO LEMOS DA SILVEIRA SANTOS

**CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS E SOBREVIVÊNCIA
EM CINCO ANOS DE PACIENTES COM ADENOCARCINOMA
DA AMPOLA DE VATER DOS TIPOS INTESTINAL E
PANCREATOBILIAR**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Medicina.

Área de concentração: Anatomofisiopatogenia cirúrgica

Linha de pesquisa: Bases moleculares das neoplasias

Orientadora: Profa. Vivian Resende

Belo Horizonte

2023

Santos, João Paulo Lemos da Silveira.
SA237c Características anatomopatológicas e sobrevida em cinco anos de pacientes com Adenocarcinoma da Ampola de Vater dos tipos intestinal e pancreatobiliar [recursos eletrônicos] / João Paulo Lemos da Silveira Santos. - - Belo Horizonte: 2023.
95f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Vivian Resende.
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Ampola Hepatopancreática. 2. Neoplasias Pancreáticas. 3. Metástase Linfática. 4. Razão entre Linfonodos. 5. Prognóstico. 6. Sobrevida. 7. Análise de Sobrevida. 8. Dissertação Acadêmica. I. Resende, Vivian. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WI 810

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA
ATA DA DEFESA DE TESE DO ALUNO JOÃO PAULO LEMOS DA SILVEIRA SANTOS

Realizou-se, no dia 12 de abril de 2023, às 08:00 horas, Faculdade de Medicina: sala CPG 526, 5º andar, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de tese, intitulada **CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS E SOBREVIDA EM 5 ANOS DE PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DA AMPOLA DE VATER DOS TIPOS INTESTINAL E PANCREATOBILIAR**, apresentada por **JOÃO PAULO LEMOS DA SILVEIRA SANTOS**, número de registro 2017655133, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Vivian Resende - Orientador (Universidade Federal de Minas Gerais), Prof(a). Leonardo do Prado Lima (HC-UFMG), Prof(a). Eduardo Paulino Junior (UFMG), Prof(a). Cristiano Xavier Lima (UFMG), Prof(a). Maria Cristina Vasconcellos Furtado (Universidade Federal de Juiz de Fora).

A Comissão considerou a tese:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 12 de abril de 2023.

Prof(a). Vivian Resende (Doutora)

Prof(a). Leonardo do Prado Lima (Doutor)

Prof(a). Eduardo Paulino Junior (Doutor)

Prof(a). Cristiano Xavier Lima (Doutor)

Prof(a). Maria Cristina Vasconcellos Furtado (Doutor)



Documento assinado eletronicamente por **Cristiano Xavier Lima, Professor do Magistério Superior**, em 04/05/2023, às 11:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria Cristina Vasconcellos Furtado, Usuária Externa**, em 04/05/2023, às 16:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Eduardo Paulino Junior, Membro**, em 05/05/2023, às 07:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Leonardo do Prado Lima, Usuário Externo**, em 10/05/2023, às 16:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Vivian Resende, Membro**, em 22/05/2023, às 16:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2274317** e o código CRC **20942736**.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora

Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor

Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitora de Pós-Graduação

Profa. Isabela Almeida Pordeus

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Fernando Marcos dos Reis

FACULDADE DE MEDICINA

Diretora

Profa. Alamanda Kfoury Pereira

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA

Coordenadora

Profa. Vivian Resende

Coordenador Adjunto

Prof. Túlio Pinho Navarro

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia

Profa. Vivian Resende

Prof. Túlio Navarro

Prof. Daniel Vítor de Vasconcelos Santos

Prof. Márcio Antônio Percope de Andrade

Prof. Márcio Bittar Nehemy

Arthur William Caldeira Abreu Veloso (Representante Discente)

*Aos meus pais, João Cândido e Stael,
pelo amor incondicional e eterno.*

*À minha esposa Raquel e aos meus
filhos, Maria Clara e João Lucas, quem dão
sentido à minha vida.*

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora, professora Vivian Resende, pelo exemplo, pela inspiração e pela paciência, de quem tive o privilégio de ser aluno na graduação, na residência médica, no mestrado e no doutorado e por quem serei eternamente grato.

Aos amigos Leonardo do Prado Lima, Rodrigo Vieira Gomes, Thiago Batista e Marco Antônio Elostá, cirurgiões do aparelho digestivo, companheiros de residência médica e de pós-graduação, pela amizade e união no cotidiano da nossa especialidade.

À minha família, por me incentivar incondicionalmente em busca dos meus sonhos.
Aos cirurgiões, aos patologistas, aos residentes, aos pós-graduandos, aos alunos de iniciação científica, aos graduandos internos e a todos os colaboradores do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG, em especial àqueles dos serviços de Cirurgia Geral e de Cirurgia do Aparelho Digestivo.

Aos parceiros do dia a dia Maria Alves Costa Spinola, David Fillipe Silva da Cruz e Victor de Souza Menezes, cirurgiões gerais e do aparelho digestivo, companheiros de todas as horas.

Ao mestre Márcio Tadeu Diniz de Sousa (in memoriam), cirurgião exímio e exemplo profissional, que nos deixou tão cedo, pelos ensinamentos, pela motivação acadêmica, pelos inúmeros conselhos e grandes oportunidades que me proporcionou.

Aos meus residentes de cirurgia geral e aos meus alunos da graduação em Medicina por me darem o prazer de ensinar e de aprender com cada um de vocês na prática docente.

Ao estatístico Fernando Henrique Pereira, por deixar o árduo trabalho matemático menos hostil neste estudo.

Às Instituições FAPEMIG, CNPq e CAPES, pelo fomento e apoio à realização deste e de inúmeros outros estudos em nosso estado e no nosso país.

*A pedra preciosa não pode ser polida
sem fricção, nem o homem aperfeiçoado sem
provação. (Confúcio, 551-479 a.C.)*

RESUMO

Os adenocarcinomas da ampola de Vater (AAV) são tumores raros, porém com incidência crescente. Há dois tipos histológicos descritos, o intestinal (TI) e o pancreatobiliar (TPB), com comportamento biológico distintos. As suas características clinicopatológicas e os seus fatores prognósticos são alvos de inúmeras publicações. Ultimamente, a análise do acometimento neoplásico linfonodal tem ganhado protagonismo como principal fator de impacto na sobrevida dos doentes. Este trabalho objetivou identificar os fatores anatomopatológicos com valor prognóstico na doença, caracterizando o comportamento clínico de cada tipo histológico dos AAV, analisando, em especial, o acometimento linfonodal e a razão dos linfonodos metastáticos com o total de linfonodos dissecados (RL). O melhor valor de corte da RL foi determinado, assim como a sobrevida global e livre da doença em 5 anos. Foram estudados 67 pacientes com AAV (34 TI e 33 TPB), submetidos a gastroduodenopancreatectomia em uma única instituição, entre 2003 e 2022, acompanhados por até 5 anos. Os parâmetros anatomopatológicos e os dados de recidiva e óbito, nesse período, correlacionados a cada tipo histológico, foram analisados utilizando-se dos testes do qui-quadrado, exato de Fisher, Mann Whitney e t-Student, além da regressão logística binária. Para analisar o melhor valor de corte da RL utilizou-se o método da curva ROC. A análise da sobrevida global e a livre de doença baseou-se nas curvas de Kaplan-Meier, comparadas pelo teste de Logrank, aplicadas ao modelo de regressão logística de Cox. O tamanho maior do tumor ($p < 0,001$), o estadiamento avançado ($p = 0,005$), o baixo grau de diferenciação tumoral ($p = 0,003$) e a presença de invasão angiolinfática ($p < 0,001$) relacionaram-se com TPB. Na análise multivariada, o tamanho maior do tumor ($p = 0,02$) e a presença de invasão angiolinfática ($p = 0,002$) mantiveram-se significativamente associados com TPB. O melhor ponto de corte para a RL foi 0,154. As taxas de sobrevida global e livre de doença em 5 anos foram 75,4%, com medianas de 33 meses e 31 meses, respectivamente. Na análise univariada das sobrevidas global e livre de doença em 5 anos, o tamanho do tumor, o status linfonodal, a RL, as invasões angiolinfática e perineural, a diferenciação tumoral e sua histologia foram estatisticamente significativas ($p < 0,05$), permanecendo como único fator de mau prognóstico, nas análises multivariadas, a $RL \geq 0,154$ (HR 24,9 IC95% 6,8-91 $p < 0,001$ para sobrevida global e HR 25,71 IC95% 6,8-96,8 $p < 0,001$ para sobrevida livre de doença). Em conclusão, o TPB apresentou-se em estádios mais avançados, tendo pior prognóstico, com menor sobrevida global e maiores taxas de recidiva da doença. A $RL \geq 0,154$ foi o único fator independente de mau prognóstico.

Palavras-chave: Carcinoma da ampola de Vater; câncer da ampola de Vater; tumores periampulares; câncer periampular; carcinoma periampular; razão de linfonodos; fatores prognósticos; sobrevida; sobrevida livre de doença.

SUMMARY

Adenocarcinomas of the Vater's ampulla (AAV) are rare tumors, but their incidence is increasing. Two histological subtypes have been described, intestinal (TI) and pancreatobiliary (TPB), with distinct prognoses. The characteristics that define them and their prognostic factors are the subject of numerous publications. Recently, the analysis of lymph node involvement has gained prominence as the main prognostic factor in this disease. The objective of this study was to identify the anatomopathological factors that impact survival, identifying the main anatomopathological characteristics of each histological subtype, analyzing lymph node involvement and the relationship of affected lymph nodes with the total number of dissected lymph nodes (RL), in order to identify their prognostic role and the best cutoff value for RL, and analyzing overall and disease-free survival at 5 years after treatment. Sixty-seven patients with AAV (34 TI and 33 TPB) who underwent duodenopancreatectomy with lymphadenectomy at a single center from 2003 to 2022 were studied and followed up for 5 years. Anatomopathological parameters and data on death and recurrence in the postoperative follow-up were prospectively collected and retrospectively analyzed. The chi-square, Fisher's exact, Mann Whitney, and t-Student tests were used to analyze the association between data and histological subtypes, as well as binary logistic regression. To analyze the best cutoff value for RL, as well as its sensitivity and specificity, the ROC curve and the Youden index were used. Kaplan-Meier curves were used to analyze overall and disease-free survival, compared by the Logrank test, applied to the Cox logistic regression model. Larger tumor size ($p < 0.001$), advanced stage ($p = 0.005$), low degree of differentiation ($p = 0.003$), and the presence of angiolymphatic invasion ($p < 0.001$) were related to TPB. In multivariate analysis, tumor size ($p = 0.02$) and angiolymphatic invasion ($p = 0.002$) remained significantly associated with TPB. The best cutoff point for RL was 0.154, with sensitivity and specificity for death of 80% and 97.8%, respectively. Overall and disease-free survival at 5 years were 75.4%. In the univariate analysis of 5-year overall and disease-free survivals, tumor size, lymph node status, RL, angiolymphatic and perineural invasions, tumor differentiation, and histology were statistically significant ($p < 0.05$). $RL \geq 0.154$ remained the only independent poor prognostic factor in multivariate analysis (HR 24.9 95%CI 6.8-91 $p < 0.001$ for overall survival and HR 25.71 95%CI 6.8-96.8 $p < 0.001$ for disease-free survival). In conclusion, the pancreatobiliary subtype presented at more advanced stages and had a worse prognosis, with lower overall survival and higher rates of disease recurrence. $RL \geq 0.154$ was the only independent poor prognostic factor.

Keywords: Ampulla of Vater carcinoma; ampulla of Vater cancer; periampullary tumors; periampullary cancer; periampullary carcinoma; anatomopathological factors; lymph node metastasis; lymph node ratio; prognostic factors; survival; disease-free survival.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Ampola de Vater e os seus diferentes tipos de epitélios. A – epitélio simples mucinoso intestinal; B e C – epitélio simples mucinoso pancreatobiliar.(1).....23
- Figura 2:** Linfonodos peripancreáticos (cabeça) e regionais. (a) Peripancreáticos: superfícies anterior e posterior da cabeça do pâncreas (em cinza). (b) Regionais: Ducto biliar comum, artéria hepática comum, veia porta, pilóricos, subpilóricos, suprapilóricos, mesentério (proximal), vasos mesentéricos superiores (em cinza). Os linfonodos pilóricos foram omitidos nesta figura. AIPDA = artéria pancreaticoduodenal anterior inferior; Ao = aorta; ASPDA = artéria pancreaticoduodenal anterior superior; CHA = artéria hepática comum; GDA = artéria gastroduodenal; PIPDA = artéria pancreaticoduodenal posterior inferior; PSPDA = artéria pancreaticoduodenal posterior superior; PV = veia porta; SMA = artéria mesentérica superior; SMV = veia mesentérica superior; SpA = artéria esplênica; 1stJA = primeira artéria jejunal. (2)30
- Figura 3:** **A** – gastroduodenopancreatectomia sem preservação pilórica; **B** - duodenopancreatectomia com preservação pilórica.(3)31
- Figura 4:** Estudo histopatológico dos espécimes cirúrgicos dos AAV do tipo pancreatobiliar (**a, b, c**) e intestinal (**d, e, f**). Aspecto macroscópico a fresco (**a, d**), fixado em solução de formol a 10% (**b, c**) e aspecto microscópico em HE 200x (**c, f**).32
- Figura 5:** Cortes histológicos de AAV em HE 200x (**a, b**) e 400x (**c, d**). Tipo pancreatobiliar (**a, c**): glândulas simples ou ramificadas, células cuboides ou pouco alongadas, núcleos centralizados no citoplasma. Tipo intestinal (**b, d**): glândulas alongadas, aspecto cribiforme, células colunares e núcleo localizado na base.33
- Figura 6:** Expressão dos imunomarcadores MUC5AC e CDX2 nos adenocarcinomas de ampola de Vater. (**a, c**), tumor tipo pancreatobiliar com imunofenótipo MUC5AC+ (**a**) e CDX2- (**c**). (**b, d**), tumor tipo intestinal com imunofenótipo MUC5AC- (**b**) e CDX2+ (**d**). 35
- Figura 7:** Expressão dos imunomarcadores CK7 e CK20 nos adenocarcinomas de ampola de Vater. (**a, c**), tumor tipo pancreatobiliar com imunofenótipo CK7+ (**a**) e CK20- (**c**). (**b, d**), tumor tipo intestinal com imunofenótipo CK7- (**b**) e CK20+ (**d**). 36
- Figura 8:** Curva ROC: razão de linfonodos 0,154 – desfecho: óbito no seguimento de 5 anos. 53
- Figura 9:** Curva ROC - razão de linfonodos 0,154 – desfecho: recidiva no acompanhamento de 5 anos. 53

Figura 10: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida geral dos 61 pacientes com adenocarcinoma da ampola de Vater, segundo a classificação T (TNM).	57
Figura 12: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida geral dos 61 pacientes com adenocarcinoma da ampola de Vater, segundo a classificação N (TNM).	59
Figura 11: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida geral dos 61 pacientes com adenocarcinoma da ampola de Vater, segundo a presença de doença metastática linfonodal.	58
Figura 13: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida geral dos 61 pacientes com adenocarcinoma da ampola de Vater, segundo a razão de linfonodos (0,154).	59
Figura 14: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida geral dos 61 pacientes com adenocarcinoma da ampola de Vater, segundo a presença de invasão angiolímfática.	60
Figura 15: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida geral dos 61 pacientes com adenocarcinoma da ampola de Vater, segundo a presença de invasão perineural.	61
Figura 16: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida geral dos 61 pacientes com adenocarcinoma da ampola de Vater, segundo o grau de diferenciação tumoral.	61
Figura 17: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida geral dos 61 pacientes com adenocarcinoma da ampola de Vater, segundo a classificação histológica dos tumores.	62
Figura 18: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida geral dos 61 pacientes com adenocarcinoma da ampola de Vater.	63
Figura 19: Sobrevida global em 5 anos dos 61 pacientes com adenocarcinoma da ampola de Vater, segundo a razão de linfonodos $\geq 0,154$	64
Figura 20: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida livre de doença dos 61 pacientes com adenocarcinoma da ampola de Vater.	68
Figura 21 : Sobrevida livre de doença em 5 anos dos 61 pacientes com adenocarcinoma da ampola de Vater, segundo a razão de linfonodos $\geq 0,154$	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Diferenças clinicopatológicas dos tipos histológicos dos adenocarcinomas da ampola de Vater.....	24
Tabela 2 - Anticorpos primários utilizados no estudo imunohistoquímico dos adenocarcinomas da ampola de Vater.	34
Tabela 3 - Dados clinicodemográficos dos 67 pacientes estudados com adenocarcinoma da ampola de Vater.....	39
Tabela 4 - Dados laboratoriais dos 67 pacientes estudados com adenocarcinoma da ampola de Vater.	41
Tabela 5 - Dados anatomopatológicos dos 67 pacientes estudados com adenocarcinoma da ampola de Vater.....	43
Tabela 6 - Dados do acompanhamento pós-operatório dos 67 pacientes estudados com adenocarcinoma da ampola de Vater.....	45
Tabela 7 – Análise univariada da correlação entre os dados clinicodemográficos e os tipos histológicos dos adenocarcinomas da ampola de Vater.	46
Tabela 8 - Análise univariada da correlação entre os dados anatomopatológicos e os fenótipos dos adenocarcinomas da ampola de Vater.....	48
Tabela 9 - Análise univariada da correlação entre os dados de acompanhamento pós-operatório e os tipos histológicos dos adenocarcinomas da ampola de Vater.	50
Tabela 10 - Variáveis significativamente correlacionadas ao tipo pancreatobiliar do adenocarcinoma da ampola de Vater no modelo final de regressão logística binário múltiplo.	51
Tabela 11 - Análise do melhor valor de corte para a razão de linfonodos em relação aos desfechos óbito e recidiva da doença em 5 anos.	52
Tabela 12 - Correlação entre os parâmetros clinicodemográficos e a sobrevida global em 5 anos.....	54
Tabela 13 - Correlação entre os parâmetros anatomopatológicos e a sobrevida global em 5 anos dos pacientes com adenocarcinoma da ampola de Vater.	56
Tabela 14 - Análise multivariada da sobrevida em 5 anos (regressão de Cox múltipla) dos pacientes com adenocarcinoma da ampola de Vater.....	63
Tabela 15 - Correlação entre os parâmetros clinicodemográficos e a sobrevida livre de doença em 5 anos dos pacientes com adenocarcinoma da ampola de Vater.	65

Tabela 16 - Correlação entre os parâmetros anatomopatológicos e a sobrevida livre de doença em 5 anos dos pacientes com adenocarcinoma da ampola de Vater.	66
Tabela 17 - Análise multivariada da sobrevida livre de doença em 5 anos (regressão de Cox múltipla) dos pacientes com adenocarcinoma da ampola de Vater.....	69

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

TAV	Tumor da ampola de Vater
AAV	Adenocarcinoma da ampola de Vater
AV	Ampola de Vater
TI	Tumor subtipo histológico intestinal
TPB	Tumor subtipo histológico pancreatobiliar
R0	Ressecção tumoral completa, sem margens comprometidas
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
HC	Hospital das Clínicas
IAG	Instituto Alfa de Gastroenterologia
FVB	Grupo de Cirurgia do Fígado, Pâncreas, Vias Biliares e Baço
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatística
H0	Hipótese nula
FAPEMIG	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
OMS	Organização Mundial de Saúde
HE	Hematoxilina-eosina (coloração)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
UICC	International Union for Cancer Control
TNM	Estadiamento tumor, linfonodo, metástase
IHQ	Imunohistoquímica
PBS	Solução salina tamponada com fosfato
DAB	Diaminobenzidina
TRIS/EDTA	Solução tampão de recuperação antigênica
MUC	Mucina, glicoproteína
CK	Citoqueratina

CDX	Fator de transcrição
OMS	Organização Mundial de Saúde
CA 19.9	Antígeno do câncer 19.9
GDP	Gastroduodenopancreatectomia convencional
DPPP	Duodenopancreatectomia com preservação do piloro
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
APM	Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal
IC	Intervalo de confiança
II	Intervalo interquartilico
DP	Desvio-padrão
Pr	Proporção
OR	<i>Odds ratio</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>
ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
Mín.	Mínimo
Máx.	Máximo
AST	Aspartato aminotransferase
ALT	Alanina aminotransferase
FA	Fosfatase alcalina
GGT	Gama glutamiltransferase
Tis	Carcinoma in situ
N+	Acometimento metastático linfonodal presente
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results database</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
S-100	Anticorpo (proteína) contra fibras nervosas

LISTA DE SÍMBOLOS

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	22
2	OBJETIVOS.....	27
	OBJETIVO GERAL	27
	OBJETIVOS ESPECÍFICO.....	27
3	MÉTODO.....	28
	DESENHO DO ESTUDO	28
	ASPECTOS ÉTICOS	28
	CASUÍSTICA.....	28
	3.1.1 Critérios de inclusão	29
	3.1.2 Critérios de exclusão	29
	TÉCNICA OPERATÓRIA.....	30
	ESTUDO HISTOLÓGICO.....	31
	ESTUDO IMUNOHISTOQUÍMICO.....	34
	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	36
4	RESULTADOS.....	39
	ANÁLISE DESCRITIVA DAS CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS	39
	CORRELAÇÃO ENTRE OS TIPOS HISTOLÓGICOS (TI E TPB) E AS CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS.....	46
	4.1.1 Análise univariada	46
	4.1.2 Análise multivariada	50
	RAZÃO DE LINFONODOS.....	52
	SOBREVIDA GLOBAL EM 5 ANOS	54
	4.1.3 Análise univariada	54
	4.1.4 Análise multivariada	63
	SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA EM 5 ANOS.....	65
	4.1.5 Análise univariada	65
	4.1.6 Análise multivariada	68

5	DISCUSSÃO.....	70
6	CONCLUSÃO	79
7	REFERÊNCIAS.....	80
8	APÊNDICES.....	87
	APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	87
	89
	APÊNDICE B – Rotinas da análise imunohistoquímica dos adenocarcinomas da ampola de Vater. (51).....	90
9	ANEXOS.....	92
	ANEXO A - Classificação dos tumores da ampola de Vater (AJCC/UICC, 8ª edição, 2016)(59).....	92
	ANEXO B – Ofício de aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG.....	93
	ANEXO C – Classificação de risco cirúrgico da Associação Americana de Anestesiologia (ASA).(106).....	94
	ANEXO D – Classificação de Clavien-Dindo.(107).....	95

1 INTRODUÇÃO

Os tumores da ampola de Vater (TAV) são raros e acometem com maior frequência pacientes masculinos com idade superior a 50 anos. Entre 1973 e 2005, a sua incidência, nos Estados Unidos, foi estimada em cinco a sete casos por milhão de habitantes por ano. Correspondem a 0,2-0,5% dos tumores do trato gastrointestinal e de 6% a 20% dos tumores periampulares, com origem do ducto biliar distal, duodeno, ampola e cabeça do pâncreas.(4, 5, 6, 7)

A ampola de Vater (AV), também conhecida como ampola hepatopancreática, é uma região anatomicamente complexa constituída por um canal comum, onde três estruturas se confluem, sendo elas o ducto pancreático principal, o colédoco distal e o duodeno, cada uma delas com suas características histológicas e fisiológicas próprias. Os ductos percorrem por, aproximadamente, dois centímetros no interior da parede póstero-medial da segunda porção duodenal e se esvaziam na AV, a qual desemboca no ápice da papila duodenal maior.(6, 8, 9)

Existem dois tipos de epitélios que se confluem na região da AV. O epitélio simples mucinoso do tipo intestinal que reveste a papila duodenal maior e o epitélio simples mucinoso do tipo pancreatobiliar que reveste o ducto pancreático e o colédoco distal. Dessa forma, os TAV podem originar-se de dois tipos de epitélios morfolologicamente diferentes, o que lhes atribui comportamentos biológico e clínico distintos (**Figura 1**).(1, 6)

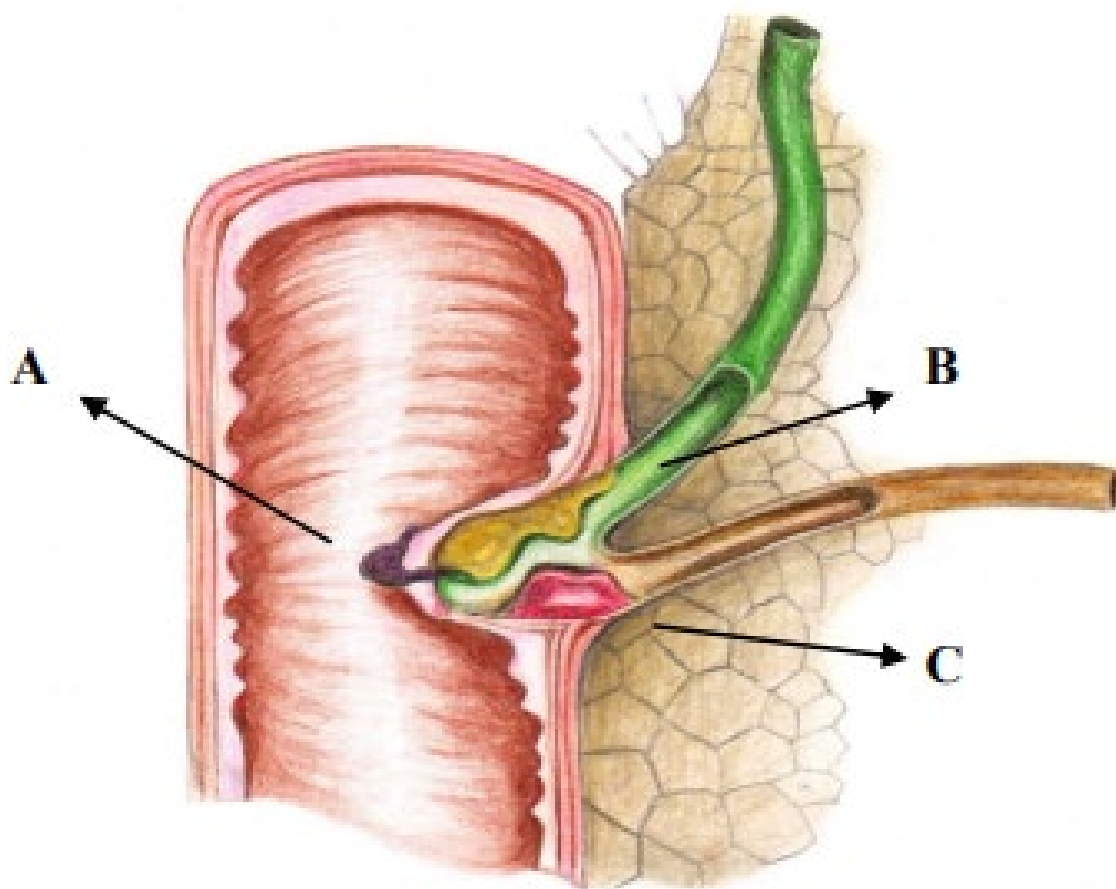


Figura 1: Ampola de Vater e os seus diferentes tipos de epitélios. A – epitélio simples mucinoso intestinal; B e C – epitélio simples mucinoso pancreatobiliar.(1)

Em 1994, pela primeira vez, Kimura *et al.* descreveram os dois tipos histológicos dos adenocarcinomas da ampola de Vater (AAV): o tipo intestinal (TI) e o tipo pancreatobiliar (TPB). Albores-Saavedra *et al.*, em 2000, definiram as características morfológicas destes dois tipos, servindo como referência até os dias de hoje para a classificação histológica dos tumores.(10, 11, 12)

Os dois tipos histológicos dos AAV parecem ser distintos quanto ao seu comportamento biológico. Westgaard *et al.* e Schirmacher *et al.*, em 2008, viram que a diferença da sobrevivência dos pacientes portadores de AAV é dependente do seu tipo histológico, sendo que aqueles com TPB tinham pior prognóstico. (12, 13, 14, 15)

Os tumores do TI apresentam-se, geralmente, em estádios menos avançados, possuem melhor prognóstico e originam-se de uma lesão adenomatosa precursora, seguindo a sequência adenoma-displasia-adenocarcinoma. Já os tumores do TPB apresentam-se, geralmente, em estádios mais avançados, possuem pior prognóstico e se associam, mais frequentemente, com

lesões precursoras intraepiteliais ductais ou ainda com lesões polipoides de fenótipo pancreatobiliar.(5, 12, 13, 16, 17, 18, 19, 20)

A **Tabela 1** mostra as principais características clinicopatológicas dos tipos histológicos dos AAV.

Tabela 1 - Diferenças clinicopatológicas dos tipos histológicos dos adenocarcinomas da ampola de Vater.

Características/ Classificação	Tipo Intestinal	Tipo Pancreatobiliar
Aspectos histológicos	Glândulas alongadas, epitélio tubular, complexo cribiforme e ninhos celulares sólidos	Glândulas simples ou ramificadas, pequenos ninhos celulares sólidos circundados por estroma desmoplásico
Metástase linfonodal	Menos frequente	Frequente
Estadiamento	Mais precoce	Mais avançado
Invasões perineural e angiolinfática	Menos frequente	Frequente
Recorrência	Baixa	Alta
Sobrevida global	Longa	Curta

Fonte: Extraída e modificada de Perysinakis et al. 2014.(21)

A classificação histológica correta destes tumores representa um desafio para os patologistas. A imuno-histoquímica (IHQ) aumenta a capacidade de distinção entre os fenótipos, ao se utilizar anticorpos específicos que se ligam a antígenos da mucosa de origem destes tumores. Os marcadores imuno-histoquímicos mais utilizados são as citoqueratinas CK7 e o fator nuclear de transcrição CDX2 que, além de auxiliarem na discriminação dos tipos histológicos, também podem desempenhar papel prognóstico na doença.(9, 15, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31)

O único tratamento potencialmente curativo do AAV consiste em sua ressecção completa (R0). A operação de escolha é a duodenopancreatectomia cefálica, com preservação pilórica (DPPP) ou sem preservação pilórica (GDP), associada à linfadenectomia regional. A ressecção radical é a melhor opção, mesmo em tumores invasivos iniciais, uma vez que as metástases linfonodais podem estar presentes em aproximadamente 30% dos casos de tumores

confinados à ampola. A ressecção endoscópica ou ampulectomia têm sido realizadas em casos selecionados de tumores não invasivos.(6, 32, 33, 34, 35, 36, 37)

O papel da quimioterapia e da radioterapia nos casos de AAV ainda não está bem definido. O tratamento quimioterápico adjuvante tem sido indicado em casos localmente avançados e/ou com acometimento metastático linfonodal presente.(38, 39)

Devido ao fato da AV constituir-se em um pequeno e estreito segmento de confluência dos ductos pancreático e biliar, a icterícia é um sinal clínico muito presente nos TAV, o que permite o diagnóstico mais precoce desta doença em relação aos demais tumores periampulares. Esta característica aumenta a possibilidade de sua ressecção cirúrgica potencialmente curativa.(40, 41)

Adiciona-se a isto, o fato desses tumores crescerem mais distantes dos vasos mesentéricos, da veia porta e do tronco celíaco, o que constitui outro aspecto que contribui para a realização de um maior número de ressecções completas, com margens livres da doença.(14, 21, 42, 43)

Dessa maneira, os AAV possuem melhor prognóstico do que os adenocarcinomas da cabeça do pâncreas e os colangiocarcinomas distais. As taxas globais de sobrevida em 5 anos dos AAV e dos adenocarcinomas da cabeça do pâncreas são de 36,8-75,2% e de 10-20%, respectivamente. O tratamento cirúrgico dos AAV alcança taxas de cura acima de 50%, contra apenas 10% dos adenocarcinomas pancreáticos.(6, 13, 14, 21, 35, 38, 40, 43, 44, 45, 46, 47)

Devido ao seu prognóstico reconhecidamente diferente dos demais tumores periampulares, existe uma classificação TNM (AJCC, 8ª edição, 2016) própria dos AAV **(Anexo A)**.

Parâmetros clínicos (idade, gênero e *status performance*), parâmetros anatomopatológicos (tipo histológico, acometimento metastático linfonodal, grau de diferenciação tumoral, invasões angiolinfática e perineural, margens cirúrgicas e classificação TNM), além de marcadores imunohistoquímicos (CDX2 e CK7, dentre outros), já foram identificados como fatores prognósticos relevantes desta doença. Porém, muitos dos estudos com estas análises, baseiam-se em amostras pequenas e contendo outros tumores periampulares juntamente com os AAV.(1, 6, 36, 40, 42, 44, 48, 49, 50, 51)

Nos últimos anos, os trabalhos que avaliam os fatores prognósticos dos AAV, apoderados dos conhecimentos consolidados na primeira década deste século acerca da classificação histológica e imunohistoquímica destes tumores, têm demonstrado o acometimento metastático linfonodal como fator prognóstico relevante na recorrência tumoral e no óbito dos pacientes acometidos por esta doença.

Um número menor de trabalhos, estes mais recentes, buscam demonstrar que não somente o acometimento linfonodal porém, também, o número total de linfonodos ressecados, e principalmente, a razão entre ambos (acometidos sobre ressecados), possuem valor prognóstico e merecem ser estudados. Estudando esta razão de linfonodos (RL), poderemos distinguir o prognóstico entre pacientes com número de linfonodos acometidos semelhantes, porém com evoluções clínicas distintas. (6, 47, 52, 53)

O estudo da RL tem demonstrado ser esta razão um importante fator prognóstico em outros tumores do trato gastrointestinal, em especial nos tumores do cólon e do pâncreas. (6, 54, 55, 56, 57, 58)

Nesse estudo, propõe-se analisar os fatores anatomopatológicos relacionados exclusivamente ao AAV e seus tipos histológicos (TI e TPB), incluindo o acometimento metastático linfonodal e a razão de linfonodos, buscando aqueles que se correlacionam mais significativamente com as sobrevidas global e livre de doença dos pacientes tratados. Além disso, busca-se definir, de forma inédita na população brasileira, o melhor valor de corte da RL, no qual se encontram os valores mais altos de sensibilidade e especificidade para os desfechos recidiva e óbito.

2 OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Identificar os fatores clinicopatológicos capazes de impactarem nas sobrevidas livre de doença e global dos pacientes portadores de AAV ressecados e acompanhados por até 5 anos.

OBJETIVOS ESPECÍFICO

- Classificar os AAV em dois tipos histológicos (TI e TPB);
- Identificar e diferenciar as características clinicopatológicas que se correlacionam com os tipos histológicos (TI e TPB) dos AAV;
- Definir o melhor valor de corte da RL para a discriminação dos desfechos recidiva da doença e óbito, e analisar sua correlação com o prognóstico dos pacientes;
- Estudar a sobrevida global e a livre de doença em 5 anos dos pacientes tratados.

3 MÉTODO

DESENHO DO ESTUDO

Tratou-se de um estudo longitudinal desenvolvido em uma única instituição de atenção terciária.

Foram estudados os pacientes assistidos no período de 2003 a 2022. Os dados coletados entre 2003 e 2011, referentes a 21 pacientes, foram analisados retrospectivamente, por meio de consulta a prontuários, enquanto os dados coletados entre 2012 e 2022, referentes a 46 pacientes, foram analisados prospectivamente, a partir do preenchimento de protocolo específico de acompanhamento clínico ambulatorial.

ASPECTOS ÉTICOS

Essa pesquisa foi aprovada pelo Comitê de ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), com número de protocolo CAAE – 23377113.1.0000.5149 (**Anexo B**). Os pacientes acompanhados ambulatorialmente assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (**Apêndice A**).

CASUÍSTICA

Foram estudados 67 pacientes com diagnóstico de AAV, acompanhados pelo Grupo de Cirurgia do Fígado, Pâncreas, Vias Biliares e Baço (FVB) do Instituto Alfa de Gastroenterologia (IAG) do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), todos submetidos a duodenopancreatectomia no período de 2003 a 2022.

Foram coletados dados clinicodemográficos (sexo, idade, história de tabagismo e etilismo, classificação pré-anestesiológica, tipo de operação realizada, classificação de Clavien-Dindo e óbitos ocorridos nos primeiros 30 dias de pós-operatório decorrentes de complicações do procedimento cirúrgico), parâmetros anatomopatológicos (classificação histológica, estadiamento TNM, número de linfonodos ressecados, número de linfonodos acometidos por metástases, RL, invasão angiolinfática, invasão perineural, grau de diferenciação tumoral e margens cirúrgicas), parâmetros laboratoriais (CA19.9, hemoglobina, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), gama

glutamil transferase (GGT), bilirrubinas e albumina) e dados de sobrevida livre de doença (recidiva) e sobrevida global (óbito).

O diagnóstico pré-operatório do AAV foi baseado na história clínica, na dosagem de marcadores tumorais, nos achados de exames de imagem (ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética) e no resultado de biópsias endoscópicas ou percutâneas, quando indicadas.

Os dados referentes à sobrevida dos pacientes foram obtidos ao longo do acompanhamento ambulatorial dos pacientes e ainda pela revisão dos prontuários ou por contato telefônico com os familiares.

Para o cálculo do tempo de sobrevida livre de doença considerou-se a data da confirmação da recidiva tumoral (locorregional ou metastática) em propedêutica de imagem ou pela realização de biópsia confirmatória.

3.1.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos, de forma consecutiva, todos os pacientes com diagnóstico de AAV, sem doença metastática à distância conhecida ou invasão de grandes vasos (vasos mesentéricos, veia porta, tronco celíaco), submetidos a ressecção dos seus tumores, com intenção curativa, por duodenopancreatectomia (GDP ou DPPP), associada a linfadenectomia regional, tratados no período entre 2003 e 2022, e acompanhados regularmente no ambulatório do Grupo FVBIAG do HC-UFMG, desde o diagnóstico até os desfechos recidiva tumoral e/ou óbito.

3.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes com outros tumores periampulares, como os colangiocarcinomas distais (17 casos), adenocarcinomas ductais da cabeça do pâncreas (57 casos) e do duodeno (cinco casos), além daqueles com TAV não classificados como adenocarcinomas (três casos de tumores neuroendócrinos). Também foram excluídos os pacientes portadores de metástases à distância, submetidos apenas a biópsias ou operações paliativas como implantes de próteses ou confecções de derivações biliodigestivas.

Um único paciente, não localizado, foi excluído por perda do seu seguimento ambulatorial pós-operatório.

TÉCNICA OPERATÓRIA

A operação realizada foi exclusivamente a GDP ou DPPP, associada à linfadenectomia regional.

A linfadenectomia incluiu as cadeias do ducto biliar comum, da artéria hepática comum, da veia porta, da região pilórica (infra e supra), mesentério (primeiros vasos jejunais), do tronco celíaco, dos vasos pancreaticoduodenais (anteriores e posteriores), da veia mesentérica superior e da parede lateral direita da artéria mesentérica superior (**Figuras 2 e 3**).

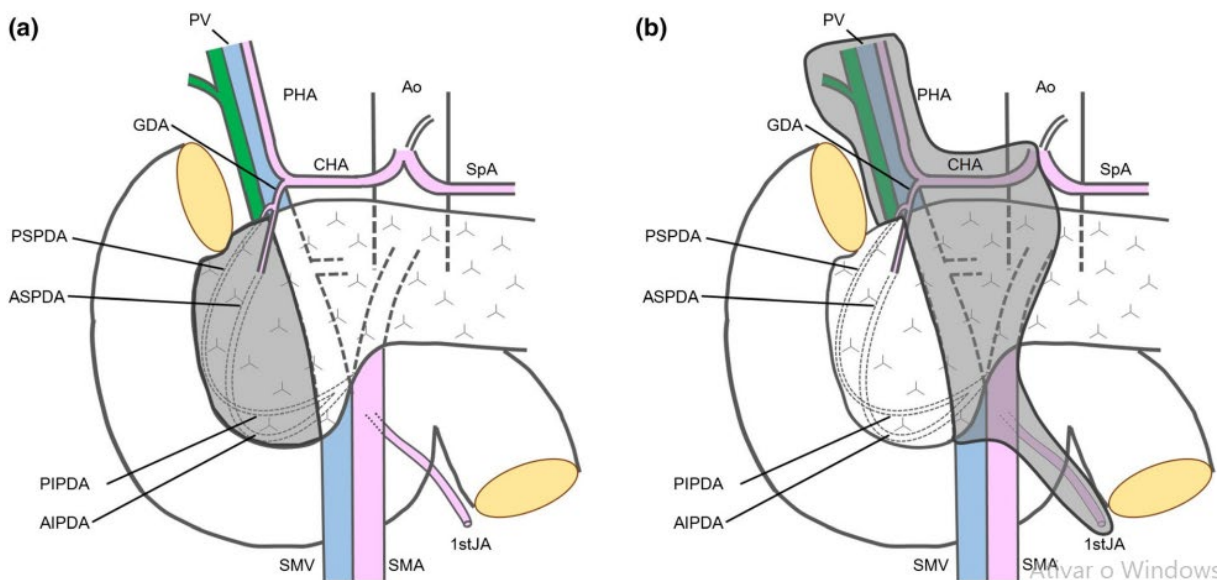


Figura 2: Linfonodos peripancreáticos (cabeça) e regionais. (a) Peripancreáticos: superfícies anterior e posterior da cabeça do pâncreas (em cinza). (b) Regionais: Ducto biliar comum, artéria hepática comum, veia porta, pilóricos, subpilóricos, suprapilóricos, mesentério (proximal), vasos mesentéricos superiores (em cinza). Os linfonodos pilóricos foram omitidos nesta figura. AIPDA = artéria pancreaticoduodenal anterior inferior; Ao = aorta; ASPDA = artéria pancreaticoduodenal anterior superior; CHA = artéria hepática comum; GDA = artéria gastroduodenal; PIPDA = artéria pancreaticoduodenal posterior inferior; PSPDA = artéria pancreaticoduodenal posterior superior; PV = veia porta; SMA = artéria mesentérica superior; SMV = veia mesentérica superior; SpA = artéria esplênica; 1stJA = primeira artéria jejunal. (2)

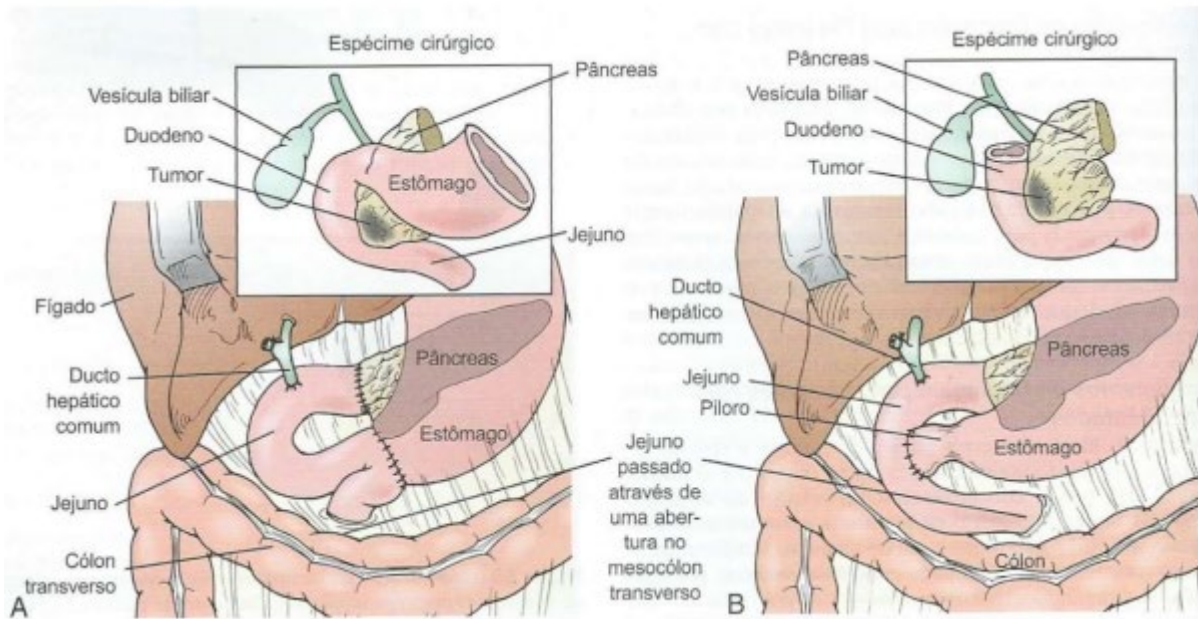


Figura 3: A – gastroduodenopancreatectomia sem preservação pilórica; B - duodenopancreatectomia com preservação pilórica.(3)

ESTUDO HISTOLÓGICO

Todos os pacientes estudados tiveram seus blocos de parafina recuperados dos arquivos do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal (APM) da Faculdade de Medicina da UFMG.

Os espécimes cirúrgicos foram processados e analisados, seguindo o protocolo próprio do APM-UFMG. Eles foram inicialmente fixados em formol a 10% por 24 horas. A análise teve início com o exame macroscópico, com a coleta de amostras do tumor e dos demais sítios correlacionados – colédoco distal, duodeno, pâncreas, papila e linfonodos. Essas amostras coletadas foram processadas automaticamente e incluídas em parafina. Os blocos de parafina foram cortados por microtomia, obtendo-se cortes com espessura de 4 μ m que foram montados em lâminas de vidro e corados pelo método da hematoxilina-eosina (HE) (**Figuras 4 e 5**).

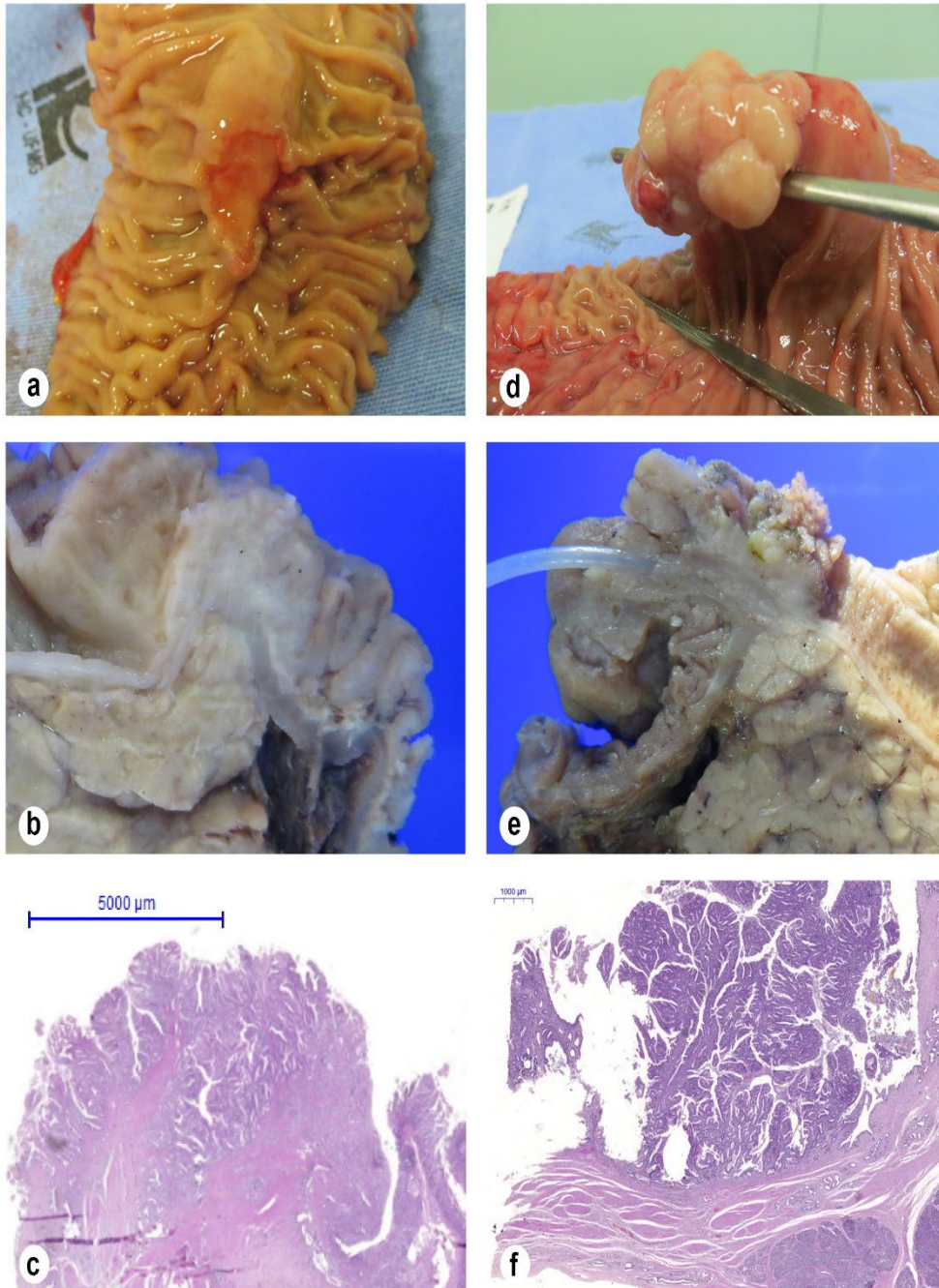


Figura 4: Estudo histopatológico dos espécimes cirúrgicos dos AAV do tipo pancreatobiliar (a, b, c) e intestinal (d, e, f). Aspecto macroscópico a fresco (a, d), fixado em solução de formol a 10% (b, c) e aspecto microscópico em HE 200x (c, f).

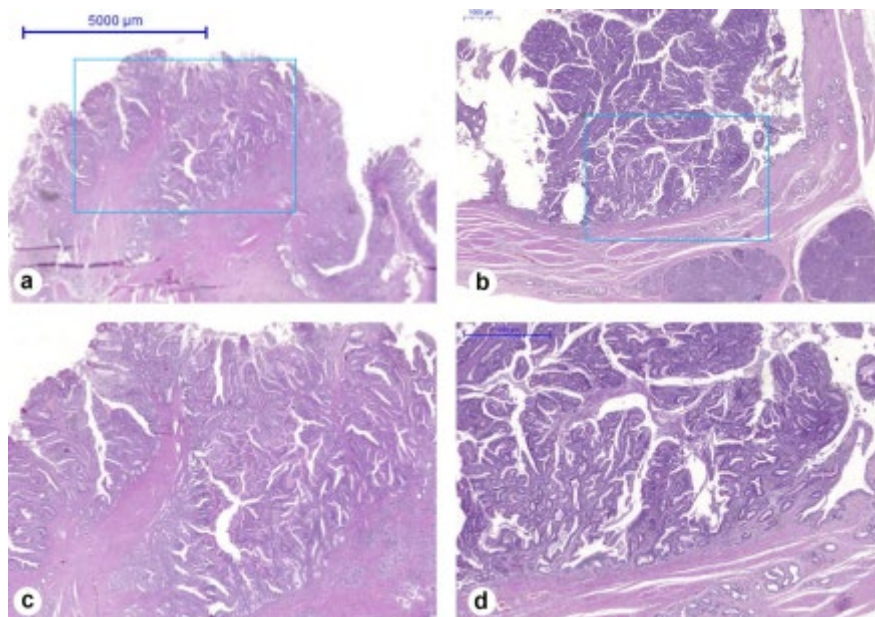


Figura 5: Cortes histológicos de AAV em HE 200x (**a, b**) e 400x (**c, d**). Tipo pancreatobiliar (**a, c**): glândulas simples ou ramificadas, células cuboides ou pouco alongadas, núcleos centralizados no citoplasma. Tipo intestinal (**b, d**): glândulas alongadas, aspecto cribiforme, células colunares e núcleo localizado na base.

A análise histológica de todas as lâminas foi realizada por um patologista experiente, que desconhecia a evolução clínica dos pacientes, o qual classificou os tumores em seus tipos histológicos intestinal e pancreatobiliar.

Dos blocos de parafina recuperados retrospectivamente, daqueles pacientes tratados no período de 2003 a 2011, foram confeccionadas novas lâminas, coradas por HE e revisadas pelo mesmo patologista.

Dos laudos anatomopatológicos, foram obtidos o tamanho dos tumores, suas margens cirúrgicas de ressecção, o seu *status linfonodal* e o seu estadiamento pTNM.

Todas as lâminas foram revisadas para obter-se dados referentes às invasões angiolinfática e perineural.

Os tumores foram classificados de acordo com a nomenclatura da Organização Mundial de Saúde (OMS), de 2010, e levando-se em conta os trabalhos de referência para este fim da literatura.(10, 11).

O estadiamento da doença foi definido de acordo com o estadiamento TNM da AJCC/UICC, 8ª edição, de 2016.(59)

ESTUDO IMUNOHISTOQUÍMICO

A IHQ (35 casos, 54,7% da amostra) foi realizada em todos os casos até julho de 2014 (33 casos) e, após este período, apenas naqueles casos em que não foi possível diferenciar os tipos histológicos (TI e TPB) na lâmina corada pela HE (dois casos). A rotina de preparação das lâminas para a IHQ (**Apêndice B**) seguiu a metodologia do trabalho deste mesmo autor, publicado em 2018, no qual estudou-se os marcadores imunohistoquímicos dos AAV mais adequados para diferenciar seus tipos histológicos.(51)

Os anticorpos utilizados e suas respectivas diluições encontram-se abaixo (**Tabela 2**).

Tabela 2 - Anticorpos primários utilizados no estudo imunohistoquímico dos adenocarcinomas da ampola de Vater.

Anticorpo monoclonal	Clone	Marca	Diluição
Anti CDX2 (coelho)	EPR2764Y	Abcam®	1:200
Anti CK7 (coelho)	EPR11619Y	Abcam®	1:200
Anti CK20 (coelho)	EPR1622y	Abcam®	1:200
Anti MUC5AC (rato)	45M1	Abcam®	1:100

A análise das lâminas foi realizada pelo mesmo patologista presente em todas as fases do estudo anatomopatológico (**Figuras 6 e 7**).

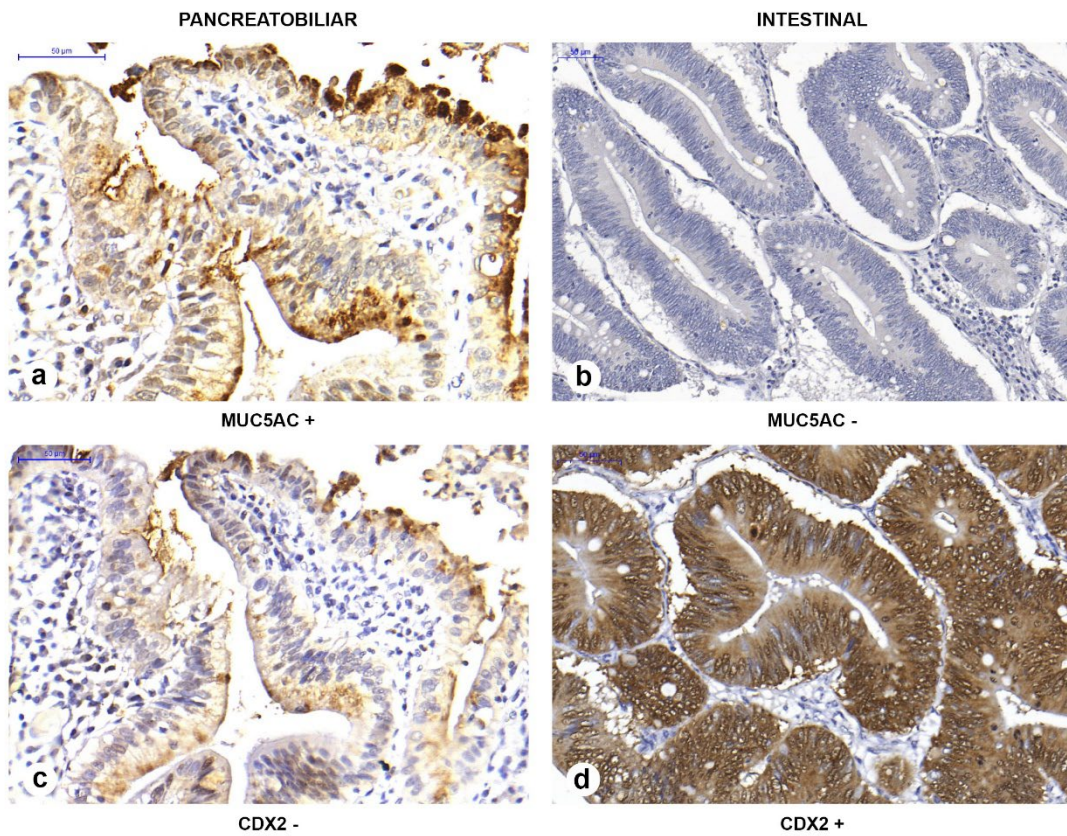


Figura 6: Expressão dos imunomarcadores MUC5AC e CDX2 nos adenocarcinomas de ampola de Vater. (a, c), tumor tipo pancreatobiliar com imunofenótipo MUC5AC+ (a) e CDX2- (c). (b, d), tumor tipo intestinal com imunofenótipo MUC5AC- (b) e CDX2+ (d).

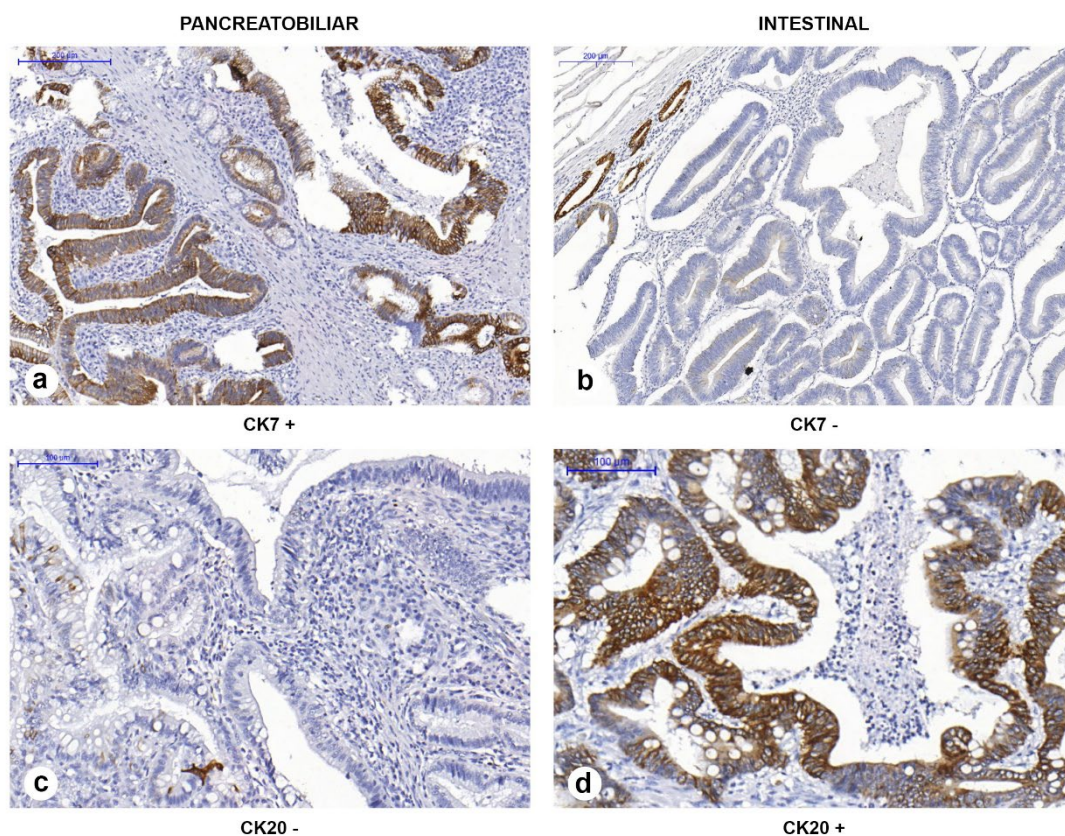


Figura 7: Expressão dos imunomarcadores CK7 e CK20 nos adenocarcinomas de ampola de Vater. (a, c), tumor tipo pancreatobiliar com imunofenótipo CK7+ (a) e CK20- (c). (b, d), tumor tipo intestinal com imunofenótipo CK7- (b) e CK20+ (d).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística caracterizou 67 casos de AAV e os classificou em grupos distintos, de acordo com seu tipo histológico (TI ou TPB). Além disso, estudou a sobrevida dos pacientes, correlacionando-a às múltiplas variáveis clinicopatológicas avaliadas.

O estudo estatístico teve início com a análise descritiva dos dados. A análise das variáveis contínuas foi realizada por meio de medidas de tendência central, dispersão e amplitude – média e desvio padrão, mediana (percentil 50) e intervalo interquartil (percentis 25 e 75), valores mínimo e máximo. Já a análise das variáveis categóricas foi realizada por meio da distribuição das frequências absolutas e relativas em cada categoria.

Ainda na descrição dos dados, com a finalidade de testar a homogeneidade de cada variável estudada, foi efetuado o teste de Qui-quadrado – para aquelas com cinco ou mais categorias – ou o teste exato de Fisher – para aquelas com até quatro categorias – considerando

sempre a existência de igualdade nas categorias das variáveis como hipótese nula (H_0). Assim, a hipótese nula considerada para variáveis com duas categorias foi que haveria proporção igual a 50% em cada categoria ($H_0: pr=0,5$), para três categorias 33,3% ($H_0: pr=0,33$), para quatro categorias 25% ($H_0: pr=0,25$).

Para verificar a correlação entre as variáveis de interesse e os tipos histológicos dos tumores, foram realizados os testes de Mann Whitney e T-Student para as variáveis contínuas, sem e com distribuição gaussiana, respectivamente, e os testes de Qui-quadrado ($n>4$) ou o teste exato de Fisher ($n<5$) para as variáveis categóricas.

Posteriormente, um modelo de regressão multivariada foi obtido para quantificar os relacionamentos independentes entre um ou mais fatores de interesse na classificação dos tumores. A análise multivariada foi realizada por meio de regressão logística e contou somente com as variáveis que apresentaram valor de $p<0,20$ na análise univariada. Após a obtenção do primeiro modelo, as variáveis foram sendo retiradas sequencialmente, de acordo com o teste de Hosmer e Lemeshow da razão de verossimilhança, que avalia a adequação dos modelos aninhados, ou seja, avalia se um modelo com menor número de variáveis tem um ajuste igual ao do modelo com maior número de variáveis. O modelo escolhido foi o de menor número de variáveis que não diferia do modelo imediatamente anterior com maior número de variáveis. O estimador obtido foi o *odds ratio* (OR).

A RL é calculada dividindo-se o número de linfonodos metastáticos pelo número total de linfonodos dissecados. Para a análise do melhor intervalo da RL a ser considerado para o desfecho de recidiva da doença e óbito, aplicou-se a metodologia curva ROC (*receiver operating characteristic*). O melhor valor de corte foi definido pelo índice de Youden (1950), o qual maximiza os valores da sensibilidade e da especificidade.(60)

A análise da sobrevida teve como variáveis dependentes a recidiva da doença (sobrevida livre de doença) e a ocorrência de óbito (sobrevida global) em relação ao tempo, o qual foi mensurado em 5 anos. Nessa análise, foram excluídos seis casos de óbitos de pacientes ocorridos em até trinta dias do período pós-operatório, de causas não relacionadas diretamente com a neoplasia.

A análise univariada foi realizada para selecionar as variáveis que se associaram ao óbito, o que foi feito por meio da diferença das curvas de Kaplan-Meier para cada variável separadamente. Os testes utilizados para aferir se havia diferença entre as curvas de sobrevivência foram os testes de Logrank, Wilcoxon e Tarone-Ware.

Um modelo de regressão multivariada também foi gerado para quantificar os relacionamentos entre uma ou mais variáveis de interesse na sobrevida dos pacientes. Foram

utilizados a regressão de Cox e os mesmos procedimentos anteriormente descritos para obtenção do modelo multivariado final. No caso da sobrevida, o estimador obtido foi a razão de risco ou *hazard ratio* (HR), ou seja, a chance de óbito dividida pela chance de sobreviver ao longo de todo o espectro da curva de sobrevivência. A análise de resíduos de Schoenfeld foi realizada ao final para estimar o ajuste do modelo.

Em todas as análises, o nível de significância considerado foi igual ou inferior a 5% ($p \leq 0,05$) e os valores de significância inferiores a 20% foram considerados com tendência à significância estatística ($p < 0,20$).

Nas análises de sobrevida, apenas resultados cujas diferenças entre as curvas de Kaplan-Meier foram significativas ($p \leq 0,05$) foram mostradas.

4 RESULTADOS

ANÁLISE DESCRITIVA DAS CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS

Os dados clinicodemográficos dos 67 pacientes estudados estão apresentados a seguir (Tabela 3):

Tabela 3 - Dados clinicodemográficos dos 67 pacientes estudados com adenocarcinoma da ampola de Vater.

	N = 67 (100%)
Sexo	
Masculino	31 (46,3)
Feminino	36 (53,7)
Tabagismo	
	26 (38,8)
Etilismo	
	13 (19,4)
Classificação de risco anestésico (ASA)	
I	20 (29,9)
II	36 (53,7)
III	11 (16,4)
Operação realizada	
GDP	55 (82)
DPPP	12 (18)
Classificação de Clavien-Dindo	
0	37 (55,2)
I+II+IIIA	22 (32,8)
IIIB+IV	2 (3,0)
V	6 (9,0)
Óbito pós-operatório (até 30 dias)	
Sim	6 (9)
Não	61 (91)

A idade variou entre 30 e 84 anos, com média de 62,9 anos.

Quanto ao sexo, a doença distribuiu-se de maneira semelhante, com pequeno predomínio entre as mulheres que representaram 53,7% dos doentes.

O tabagismo e o etilismo estiveram presentes em apenas 38,8% e 19,4% da nossa amostra, respectivamente.

A operação mais realizada foi a GDP, em 55 casos (82%).

53,7% dos pacientes classificavam-se, em suas avaliações pré-anestésicas, como classe II de acordo com a *American Society of Anesthesiologists* (ASA), 29,9% como classe I e os demais (16,4%) como classe III (**Anexo C**).

De acordo com a classificação de Clavien-Dindo (**Anexo D**), 55,2% dos operados não sofreram complicações, 32,8% sofreram complicações leves e 3% sofreram complicações graves, porém não fatais.

Seis (9%) pacientes (quatro do TI e dois TPB) não resistiram ao procedimento cirúrgico, falecendo por intercorrências relacionadas à operação até 30 dias após (Clavien-Dindo V). Estes óbitos ocorreram de forma isolada nos anos 2004, 2005, 2012, 2013, 2019 e 2020. Um único paciente destes realizou DPPP. Foram cinco mulheres e um homem, com idades que variaram de 58 a 73 anos, com média de 65,6 anos. Todos eles apresentavam comorbidades, sendo cinco ASA II e um ASA III (cardiopata, em uso de marca-passo). A principal causa de morte neste período pós-operatório foi fistula da anastomose pancreática.

Os parâmetros laboratoriais da nossa amostra estão apresentados abaixo. (**Tabela 4**).

Tabela 4 - Dados laboratoriais dos 67 pacientes estudados com adenocarcinoma da ampola de Vater.

Parâmetros laboratoriais	Valores
CA19.9	
Média ± DP (mín., máx.)	387,4 ± 2074,4 (1,3; 15487)
Mediana (II)	21 (111,5)
Hemoglobina	
Média ± DP (mín., máx.)	12,4 ± 1,9 (7; 17,7)
Mediana (II)	12,4 (2,5)
AST	
Média ± DP (mín., máx.)	59,0 ± 77,5 (11; 352)
Mediana (II)	56 (78)
ALT	
Média ± DP (mín., máx.)	82,4 ± 75,4 (11; 318)
Mediana (II)	53 (93)
Fosfatase alcalina	
Média ± DP (mín., máx.)	393,2 ± 485 (30; 3060)
Mediana (II)	239,0 (402)
GGT	
Média ± DP (mín., máx.)	447,6 ± 463,1 (12; 1741)
Mediana (II)	270,0 (692)
Bilirrubina total	
Média ± DP (mín., máx.)	4,9 ± 6,3 (0,1; 20,6)
Mediana (II)	1,1 (22)
Bilirrubina direta	
Média ± DP (mín., máx.)	4,1 ± 5,8 (0; 18,4)
Mediana (II)	0,5 (6,7)
Albumina	
Média ± DP (mín., máx.)	3,6 ± 0,8 (1,1; 4,9)
Mediana (II)	3,8 (1,0)

O marcador CA19.9 oscilou bastante, variando entre 1,3U/mL e 15.487U/mL, estando em sua faixa normal de referência (37U/mL) na maior parte da nossa amostra.

A mediana da hemoglobina foi de 12,4g/dL, variando pouco entre os pacientes.

Quanto às transaminases hepáticas, ambas se revelaram pouco elevadas, com medianas de 56U/L de AST (valores normais entre 5-40U/L) e 53U/L de ALT (valores normais entre 7-56U/L).

O nível sérico de albumina, por sua vez, apresentou-se com mediana de 3,8g/dL, acima do valor mínimo de referência de 3,5g/dL.

Quanto aos valores séricos das bilirrubinas e das enzimas canaliculares, caracteristicamente elevadas na síndrome colestática, típica da apresentação clínica dos portadores de AAV, suas medianas encontradas foram elevadas.

A FA teve mediana de 239U/L (valores normais entre 46-120U/L), enquanto a GGT teve mediana de 270U/L (valores normais entre 7-50U/L).

A bilirrubina total teve mediana de 1,18mg/dL, variando entre 0,1-20,6mg/dL (valores normais entre 0,2-1,2mg/dL). A bilirrubina direta teve mediana de 0,5mg/dL, chegando a 18,4mg/dL (valores normais até 1mg/dL).

Os parâmetros anatomopatológicos da nossa amostra estão apresentados na tabela abaixo (**Tabela 5**):

Tabela 5 - Dados anatomopatológicos dos 67 pacientes estudados com adenocarcinoma da ampola de Vater.

Anatomopatológicas	N = (%)
Tipos histológicos	
Intestinal	34 (50,7)
Pancreatobiliar	33 (49,3)
Extensão tumoral (T)	
Tis+T1	22 (32,8)
T2	25 (37,3)
T3+T4	20 (29,9)
Total de Linfonodos dissecados	
Média ± DP (mín.; máx.)	16,7 ± 14,3 (1; 64)
Mediana (II)	12 (22)
≥12	32 (47,8)
<12	35 (52,2)
Número de linfonodos acometidos (N+)	
Média ± DP (mín.; máx.)	1,4 ± 4,1 (0; 16)
Acometimento linfonodal (N)	
N0	44 (65,7)
N1	14 (20,9)
N2	9 (13,4)
Acometimento linfonodal	
Ausente	44 (65,7)
Presente	23 (34,3)
Estádio da doença	
0	9 (13,4)
IA+IB	29 (43,3)
II	6 (9,0)
III	22 (32,8)
IV	1 (1,5)
Invasão angiolinfática	

Ausente	42 (62,7)
Presente	25 (37,3)
Invasão perineural	
Ausente	53 (79,1)
Presente	14 (20,9)
Grau de diferenciação	
Bem	25 (37,3)
Moderadamente	39 (58,2)
Pouco	3 (4,5)
Margens cirúrgicas	
Livres	66
Comprometidas	1

Foram 34 (50,7%) pacientes com TI e 33 (49,3%) do TPB.

32,8% eram precoces (nove Tis e 13 T1). Dentre os avançados (77,2%), 37,3% eram T2 (25 casos) e 29,9% eram T3/T4 (16 e quatro casos, respectivamente). Os tumores T4 invadiam a veia porta e foram passíveis de ressecção, devido ao não comprometimento circunferencial do vaso.

A invasão angiolinfática estava presente em 25 pacientes (37,3%), enquanto a invasão perineural apresentou-se em 14 pacientes (20,9%). Quanto ao grau de diferenciação dos tumores, eram bem, moderadamente e pouco diferenciados 25 (37,3%), 39 (58,2%) e três (4,5%), respectivamente.

As margens cirúrgicas revelaram-se comprometidas em um único caso (caso de TPB).

Dos 67 pacientes, 23 (34,3%) apresentavam disseminação linfonodal da doença, sendo 44 casos (65,7%) N0, 14 casos (20,9%) N1 e 9 casos (13,4%) N3.

A média de linfonodos totais dissecados, por paciente, em nosso estudo foi 16,7 e a mediana foi 12. Dos linfonodos ressecados, 1,4, em média, apresentavam-se acometidos pelo tumor. A mediana de linfonodos metastáticos foi zero.

Quanto ao estadiamento dos AAV, nove (13,4%) doentes foram estágio 0, 29 (43,3%) foram estágio I, seis (9%) foram estágio II, 22 (32,8%) foram estágio III e um (1,5%) foi estágio IV. Este último teve um nódulo hepático biopsiado no intraoperatório que evidenciou células neoplásicas em estudo anatomopatológico realizado posteriormente à operação.

O tempo médio (mín. e máx.) de acompanhamento da nossa amostra foram 33 meses (dois meses e 60 meses).

Durante o período de acompanhamento pós-operatório, 15 (24,6%) doentes faleceram, sendo estes exatamente os casos nos quais houve recidiva da doença. Assim, a taxa de sobrevidas livre de doença e global em 5 anos foram de 75,4%. A sobrevida global em 5 anos apresentou mediana de 33 meses. Já a sobrevida livre de doença em 5 anos, apresentou mediana de 31 meses.

Estes dados de acompanhamento pós-operatório dos pacientes estudados se encontram na tabela abaixo (**Tabela 6**):

Tabela 6 - Dados do acompanhamento pós-operatório dos 67 pacientes estudados com adenocarcinoma da ampola de Vater.

Dados de acompanhamento pós-operatório	N = %
Recidiva	
Não	46 (75,4%)
Sim	15 (24,6%)
Óbito	
Não	46 (75,4%)
Sim	15 (24,6%)
Sobrevida livre de doença em 5 anos	
Mediana (II)	31 (53)
Sobrevida geral em 5 anos	
Mediana (II)	33 (51)

CORRELAÇÃO ENTRE OS TIPOS HISTOLÓGICOS (TI E TPB) E AS CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS

4.1.1 Análise univariada

Para identificarmos as características clinicodemográficas que se correlacionaram com os dois principais tipos histológicos, TI e TPB do AAV, foram analisadas as variáveis que se seguem (**Tabela 7**):

Tabela 7 – Análise univariada da correlação entre os dados clinicodemográficos e os tipos histológicos dos adenocarcinomas da ampola de Vater.

Dados clinicodemográficos	Intestinal N = 34	Pancreatobiliar N = 33	Total N = 67	<i>p</i>
Idade				
Média ± DP (mín.; máx.)	64,7 ± 8,8 (46-78)	61,1 ± 12,4 (30-84)	NA	0,179
Sexo				
Feminino	15 (44,1)	21 (63,6)	36(53,7)	0,109
Masculino	19 (55,9)	12 (36,4)	31(46,3)	
Tabagismo				
Não	18 (52,9)	23 (69,7)	41(61,2)	0,159
Sim	16 (47,1)	10 (30,3)	26(38,8)	
Etilismo				
Não	26 (76,5)	28 (84,8)	54(80,6)	0,386
Sim	8 (23,5)	5 (15,2)	13(19,4)	
ASA				
I	8 (23,5)	12 (36,4)	20(29,9)	0,424
II	19 (55,9)	17 (51,5)	36(53,7)	
III	7 (20,6)	4 (12,1)	11(16,4)	
Clavien-Dindo				
0	16 (47,1)	21 (63,6)	37(55,2)	0,611
I+II+IIIA	13 (38,2)	9 (27,3)	22(32,8)	
IIIB+IV	1 (2,9)	1 (3,0)	2 (3,0)	
V	4 (11,8)	2 (6,1)	6 (5,0)	

Óbito pós-operatório				
Não	30 (88,2)	31 (93,9)	61 (91)	0,673
Sim	4 (11,8)	2 (6,1)	6 (9)	

Nenhum dos parâmetros vistos acima, na tabela, correlacionou-se significativamente com o fenótipo do tumor.

As médias de idade dos pacientes acometidos por ambos os tipos foram semelhantes, sendo 64,7 anos no TI e 61,1 anos no TPB.

Com relação ao sexo, predominaram as mulheres no TPB (63,6%) e os homens no TI (55,9%).

Os tabagistas representaram 47,1% dos pacientes com TI e 30,3% dos pacientes com TPB. O etilismo estava presente numa pequena parcela dos pacientes em ambos os grupos.

Quanto a classificação de ASA, não houve diferença significativa entre os fenótipos.

Dentre os óbitos ocorridos no período pós-operatório, decorrentes de complicações cirúrgicas, quatro foram de pacientes com tumores TI e dois de pacientes com tumores TPB.

Os dados clinicodemográficos considerados para análise multivariada da correlação destes com os tipos histológicos dos AAV foram aqueles que apresentaram significância estatística até 0,20: idade ($p=0,179$), sexo ($p=0,109$) e tabagismo ($p=0,159$).

Quanto aos parâmetros anatomopatológicos, diferentemente dos dados clinicodemográficos, todos, exceto os relativos ao *status* linfonodal e invasão perineural ($p=0,062$), correlacionaram-se significativamente ($p\leq 0,05$) com os tipos histológicos.

No entanto, como todos os parâmetros anatomopatológicos atingiram $p<0,20$, foram integralmente considerados para a análise multivariada. (**Tabela 8**).

Tabela 8 - Análise univariada da correlação entre os dados anatomopatológicos e os fenótipos dos adenocarcinomas da ampola de Vater.

Dados Anatomopatológicos	Intestinal N = 34	Pancreatobiliar N = 33	Total N = 67	<i>p</i>
T				
Tis+T1	19 (55,9)	3 (9,1)	22 (32,8)	<0,001
T2	9 (26,5)	16 (48,5)	25 (37,3)	
T3+T4	6 (17,6)	14 (42,4)	20 (29,9)	
Total de Linfonodos dissecados				
<12	11 (32,4)	21 (63,6)	32 (47,8)	0,010
≥12	23 (67,6)	12 (36,4)	35 (52,2)	
N				
N0	26 (76,5)	18 (54,5)	44 (65,7)	0,108
N1	4 (11,7)	10 (30,3)	14 (20,9)	
N2	4 (11,7)	5 (15,2)	9 (13,4)	
Acometimento linfonodal				
Negativo	26 (76,5)	18 (54,5)	44 (65,7)	0,059
Positivo	8 (23,5)	15 (45,5)	23 (34,3)	
Razão de Linfonodos				
0	26 (76,5)	18 (54,5)	44 (65,6)	0,074
0>RL<0,154	5 (14,7)	5 (15,1)	10 (14,9)	
≥0,154	3 (8,8)	10 (30,3)	13 (19,4)	
Estádio da doença				
0	9 (26,5)	0 (0,0)	9 (13,4)	0,005
IA+IB	15 (44,1)	29 (43,3)	29 (43,3)	
IIA+IIB	2 (5,9)	6 (9)	6 (9)	
III	8 (23,5)	22 (32,8)	22 (32,8)	
IV	0	1 (3,0)	1 (1,5)	
Invasão angiolinfática				
Ausente	30 (88,2)	12 (36,4)	42 (62,7)	<0,001
Presente	4 (11,8)	21 (63,6)	25 (37,3)	
Invasão perineural				0,062

Ausente	30 (88,2)	23 (69,7)	53 (79,1)	
Presente	4 (11,8)	10 (30,3)	14 (20,9)	
Grau de diferenciação				
Bem	19 (55,9)	6 (18,2)	25 (37,3)	0,003
Moderadamente	14 (41,2)	25 (75,8)	39 (58,2)	
Pouco	1 (2,9)	2 (6,1)	3 (4,5)	

34 tumores (50,7%) foram do TI e 33 (49,3%) do TPB.

Os TPB e os TI eram T3-T4 em 42,4% e 17,6% dos casos, respectivamente. Dos quatro tumores T4, três eram TPB e um do TI. Os TI eram Tis-T1 em 55,9% dos seus casos (nove Tis e 10 T1). Nenhum TPB se apresentou como Tis.

45,5% dos casos do TPB apresentaram-se com acometimento linfonodal, sendo N1 e N2 em 30,3% e 15,2% dos casos, respectivamente. Já nos casos do TI, 76,5% eram N0, 11,8% N1 e 11,8% N2.

A RL esteve maior entre os tumores do TPB, apesar desta correlação não ter atingido significância estatística ($p=0,074$). Nestes tumores, 30,3% apresentaram uma $RL \geq 0,154$, enquanto apenas 8,8% dos tumores do TI atingiram esta marca.

As invasões angiolinfática ($p<0,001$) e perineural ($p=0,062$) foram mais comuns nos casos do TPB. Nestes, 21 (63,6%) possuíam invasão angiolinfática e 10 (30,3%) possuíam invasão perineural. Já nos TI, ambas as invasões estiveram presentes em apenas quatro (11,8%) casos.

O grau de diferenciação dos tumores também se mostrou mais favorável entre os casos do TI. Nestes, 19 (55,9%) eram bem diferenciados, enquanto dentre os TPB, apenas seis (18,2%).

Assim sendo, o estadiamento TNM dos tumores revelou-se mais avançado dentre os TPB, sendo 22 (32,8%) casos estágio III e um (3%) estágio IV. Dentre os TI, por sua vez, apenas oito (23,5%) eram estágio III e nenhum paciente era estágio IV.

Dentre as variáveis de acompanhamento pós-operatório, tanto a ocorrência de óbitos ($p=0,001$) quanto de recidivas tumorais ($p<0,001$) correlacionaram significativamente com os TPB (**Tabela 9**).

Tabela 9 - Análise univariada da correlação entre os dados de acompanhamento pós-operatório e os tipos histológicos dos adenocarcinomas da ampola de Vater.

Acompanhamento em 5 anos	Intestinal N = 30	Pancreatobiliar N = 31	Total N = 61	p
Recidiva tumoral				
Não	28 (93,3)	17 (58,1)	46 (75,4)	<0,001*
Sim	2 (6,7)	13 (41,9)	15 (24,6)	
Óbitos				
Não	28 (93,3)	18 (58,1)	46 (75,4)	0,001*
Sim	2 (6,7)	13 (41,9)	15 (24,6)	
Sobrevida geral em 5 anos				
Média ± DP	56,4 ± 2,4	40,2 ± 4,2	33 meses	0,003
(mín.; máx.)	(51,6; 61,2)	(31,8; 48,6)		
Sobrevida livre de doença em 5 anos				
Média ± DP	56,0 ± 2,6	37,4 ± 4,6	31 meses	0,005
(mín.; máx.)	(50,7; 61,3)	(28,3; 46,6)		

As taxas de sobrevidas livre de doença e global em 5 anos foram de 93,3% para o TI e apenas 58,1% para o TPB. As sobrevidas livre de doença dos TI e dos TPB foram, respectivamente, 56 meses e 37,4 meses. Já as sobrevidas globais dos TI e dos TPB foram, respectivamente, 56,4 meses e 40,2 meses.

Dos 15 (24,6%) pacientes com tumores recidivados e falecidos ao longo do acompanhamento, 13 (86,6%) eram portadores de tumores do TPB ($p < 0,001$ e $p = 0,001$, respectivamente).

4.1.2 Análise multivariada

Na análise multivariada, o modelo de regressão logística binário múltipla obtido conteve as variáveis T ($p = 0,020$) e a invasão angiolinfática ($p = 0,002$), ambas correlacionadas significativamente com os TPB.

Em relação à variável T, observou-se que os tumores T2 e T3 tiveram, respectivamente, 9,0 e 4,0 vezes mais chance de ser do TPB do que os tumores Tis ou T1.

Já a invasão angiolinfática, quando presente, significou uma chance 11,7 vezes maior do tumor tratar-se do TPB (**Tabela 10**).

Tabela 10 - Variáveis significativamente correlacionadas ao tipo pancreatobiliar do adenocarcinoma da ampola de Vater no modelo final de regressão logística binário múltiplo.

Variáveis	OR	IC 95% OR	<i>p</i>
Tis+T1	1	-	0,020
T2	9,08	1,97- 48,61	0,005
T3	4,06	0,64- 25,99	0,138
Invasão angiolinfática presente	11,78	2,48- 56,06	0,002

Nota: Hosmer Lemeshow = 0,954. R² de Nagelkerke = 0,483. Referência do desfecho: tipo pancreatobiliar. OR: odds ratio. IC: intervalo de confiança.

RAZÃO DE LINFONODOS

A fim de identificar o melhor valor de corte para a RL na discriminação dos desfechos de recidiva da doença e óbito, aplicou-se a metodologia curva ROC. A RL mostrou-se estatisticamente significativa na discriminação dos desfechos óbito ($p < 0,001$) e recidiva ($p < 0,001$) em 5 anos. O melhor valor de corte foi definido pelo índice de Youden (1950), o qual maximiza a sensibilidade e a especificidade. Este melhor valor obtido foi 0,154 para todos os desfechos, com especificidade e sensibilidade especificados na tabela que se segue (**Tabela 11**) (**Figuras 8 e 9**). (60)

Tabela 11 - Análise do melhor valor de corte para a razão de linfonodos em relação aos desfechos óbito e recidiva da doença em 5 anos.

Desfecho	AUC IC95%	Valor de <i>p</i>	Valor de <i>Corte</i>	Sensibilidade	Especificidade
Óbito em 5 anos	0,873 (0,737- 1,000)	<0,001	≥0,154	0,800	0,978
Recidiva em 5 anos	0,829 (0,675- 0,983)	<0,001	≥0,154	0,733	0,957

Nota: IC: intervalo de confiança. AUC: *area under curve*.

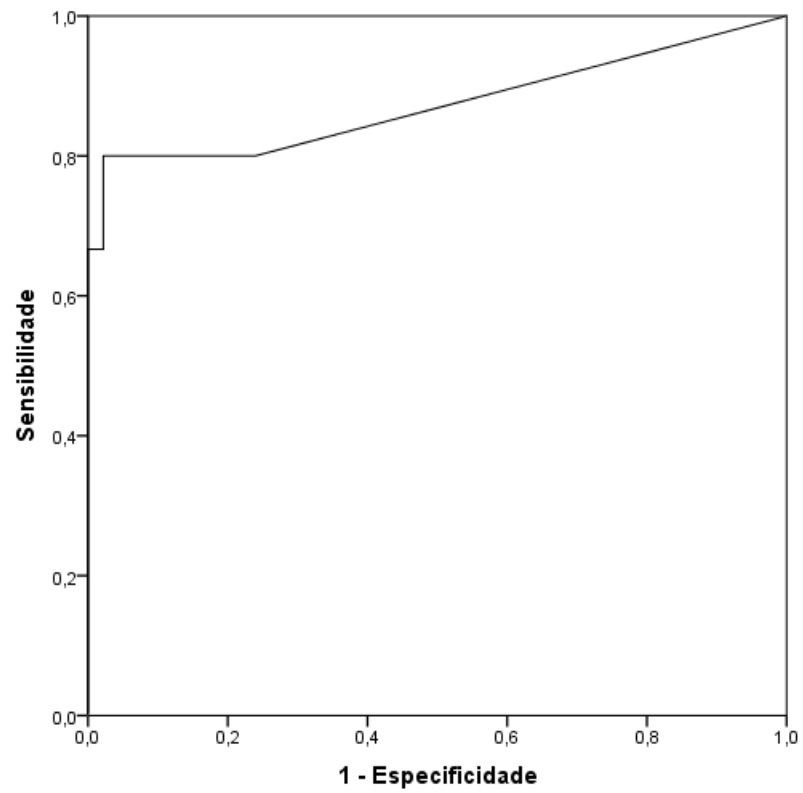


Figura 8: Curva ROC: razão de linfonodos 0,154 – desfecho: óbito no seguimento de 5 anos.

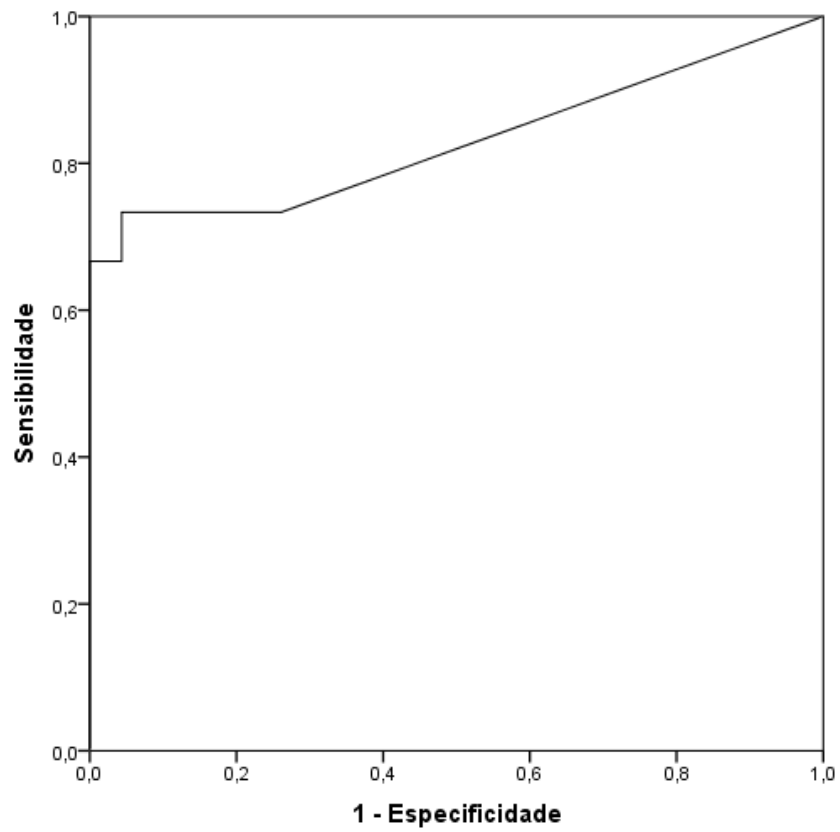


Figura 9: Curva ROC - razão de linfonodos 0,154 – desfecho: recidiva no acompanhamento de 5 anos.

SOBREVIDA GLOBAL EM 5 ANOS

4.1.3 Análise univariada

Quanto ao estudo da sobrevida global, pode-se observar, na tabela abaixo, que não houve correlação estatisticamente significativa entre os parâmetros clinicodemográficos e a sobrevida em 5 anos (**Tabela 12**).

Tabela 12 - Correlação entre os parâmetros clinicodemográficos e a sobrevida global em 5 anos.

Parâmetros clinicodemográficos	Média ± erro padrão (meses)	Intervalo de confiança 95%		Logrank
		Mínimo	Máximo	
Idade				
<60 (n=22)	48,4 ± 4,4	39,6	57,2	0,653
≥60 (n=39)	46,8 ± 3,6	39,7	53,9	
Sexo				
Feminino (n=31)	44,7 ± 4,3	36,3	53,1	0,390
Masculino (n=30)	50,5 ± 3,4	43,7	57,3	
Etilismo				
Não (n=49)	47,4 ± 3,1	41,2	53,6	0,852
Sim (n=12)	47,5 ± 5,9	35,8	59,1	
Tabagismo				
Não (n=37)	47,1 ± 3,7	39,8	54,4	0,778
Sim (n=24)	47,3 ± 4,2	39,0	55,6	
ASA				
I (n=19)	47,8 ± 4,8	38,4	57,2	0,482
II (n=32)	45,3 ± 4,1	37,2	53,4	
III (n=10)	54,0 ± 5,6	43,0	65,0	
Clavien-Dindo				
0 (n=37)	48,5 ± 3,4	41,8	55,3	0,775
	46,0 ± 4,8	36,6	55,5	

I+II+IIIA+IIIB+IV

(n=24)

Em relação aos parâmetros anatomopatológicos, todas as variáveis apresentaram correlação estatisticamente significativa com a sobrevida em 5 anos na análise univariada, exceto o total de linfonodos dissecados ($p=0,975$).

Dessa forma, as variáveis estágio T ($p=0,001$), estágio N ($p<0,001$), acometimento linfonodal ($p<0,001$), razão de linfonodos ($p<0,001$), invasões angiolinfática ($p<0,001$) e perineural ($p=0,001$), grau de diferenciação tumoral ($p=0,027$) e sua classificação histológica ($p=0,005$) foram consideradas para a análise de regressão de Cox múltipla (**Tabela 13**).

Tabela 13 - Correlação entre os parâmetros anatomopatológicos e a sobrevida global em 5 anos dos pacientes com adenocarcinoma da ampola de Vater.

Parâmetros anatomopatológicos	Média ± erro padrão (meses)	Intervalo de Confiança 95%		Logran k <i>p</i>
		Mínimo	Máximo	
		T		
Tis+T1 (n=20)	56,5 ± 3,3	50,1	63,0	0,001
T2 (n=22)	52,8 ± 3,3	46,2	59,4	
T3+T4 (n=19)	32,2 ± 5,7	20,9	43,5	
Total de linfonodos dissecados				
<12 (n=32)	46,6 ± 3,9	38,9	54,3	0,975
≥12 (n=29)	47,2 ± 4,3	38,7	55,7	
N				
N0 (n=38)	55,9 ± 2,2	51,5	60,3	<0,001
N1 (n=14)	33,9 ± 6,6	20,9	46,8	
N2 (n=9)	25,9 ± 7,1	11,9	40,0	
Acometimento linfonodal				
Ausente (n=38)	55,9 ± 2,2	51,5	60,3	<0,001
Presente (n=23)	30,5 ± 4,9	20,8	40,3	
Razão de Linfonodos				
0 (n=38)	55,9 ± 2,2	51,5	60,3	<0,001
0 < RL ≤ 0,2 (n=12)	46,5 ± 8,1	30,5	62,5	
>0,2 (n=11)	22,2 ± 5,1	12,0	32,3	
Razão de Linfonodos (curva ROC)				
<0,154 (n=48)	56,3 ± 2,0	52,4	60,3	<0,001
≥0,154 (n=13)	20,9 ± 4,5	12,1	29,8	
Invasão angiolímfática				
Ausente (n=37)	58,3 ± 1,6	55,1	61,5	<0,001
Presente (n=24)	29,9 ± 4,7	20,6	39,2	

Invasão perineural				
Ausente (n=47)	51,3 ± 2,6	46,1	56,6	0,001
Presente (n=14)	28,3 ± 7,3	13,8	42,8	
Grau de diferenciação				
Bem diferenciado (n=22)	55,3 ± 3,1	49,1	61,5	0,027
Moderadamente diferenciado (n=36)	43,9 ± 4,0	36,0	51,8	
Pouco diferenciado (n=3)	29,0 ± 17,0	0,0	62,3	
Classificação histológica				
Intestinal (n=30)	56,4 ± 2,4	51,6	61,2	0,005
Pancreatobiliar (n=31)	40,2 ± 4,2	31,8	48,6	

Quanto maior o T, menor a sobrevida dos pacientes. Enquanto 20 pacientes Tis-T1 apresentaram média de sobrevida de 56,5 meses, 19 pacientes T3-T4 apresentaram média de apenas 32,2 meses (**Figura 10**).

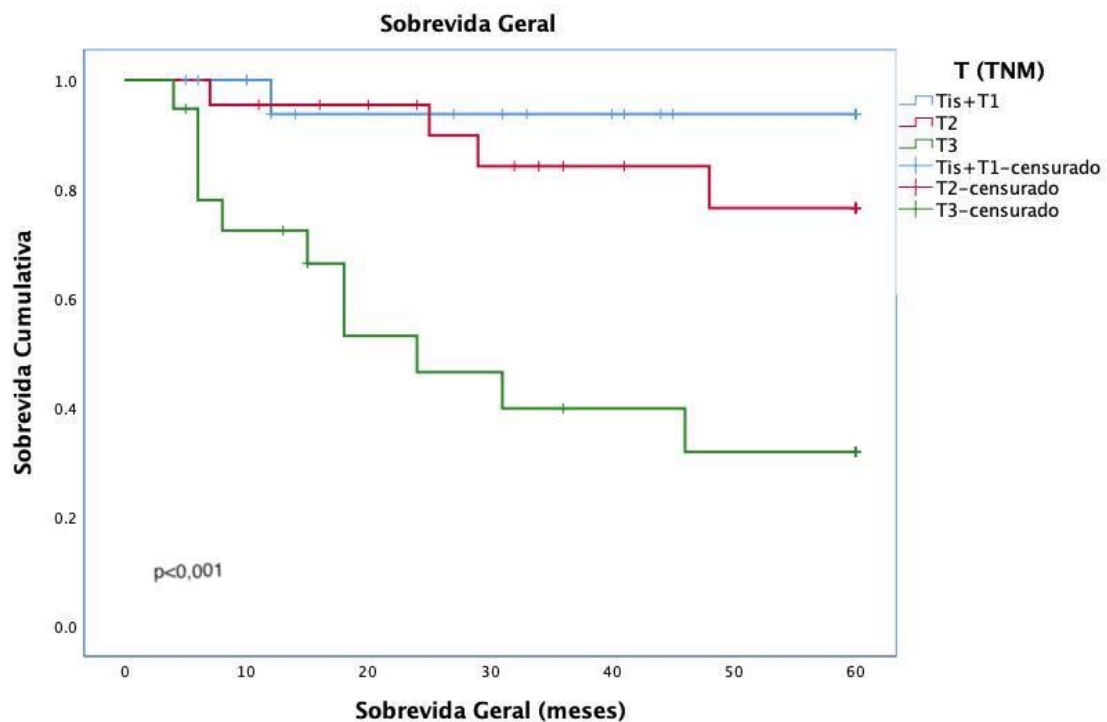


Figura 10: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida geral dos 61 pacientes com adenocarcinoma da ampola de Vater, segundo a classificação T (TNM).

O número de linfonodos ressecados, analisado como variável categórica, tendo 12 linfonodos como número de referência, não demonstrou correlação relevante com a sobrevida dos pacientes ($p=0,975$).

Na análise do acometimento linfonodal, os pacientes com algum acometimento presente apresentaram 30,5 meses de sobrevida contra 55,9 meses dos pacientes N0 ($p<0,001$). Os pacientes dos subgrupos N1 e N2 tiveram sobrevida de 33,9 meses e de 25,9 meses, respectivamente ($p<0,001$) (**Figuras 11 e 12**).

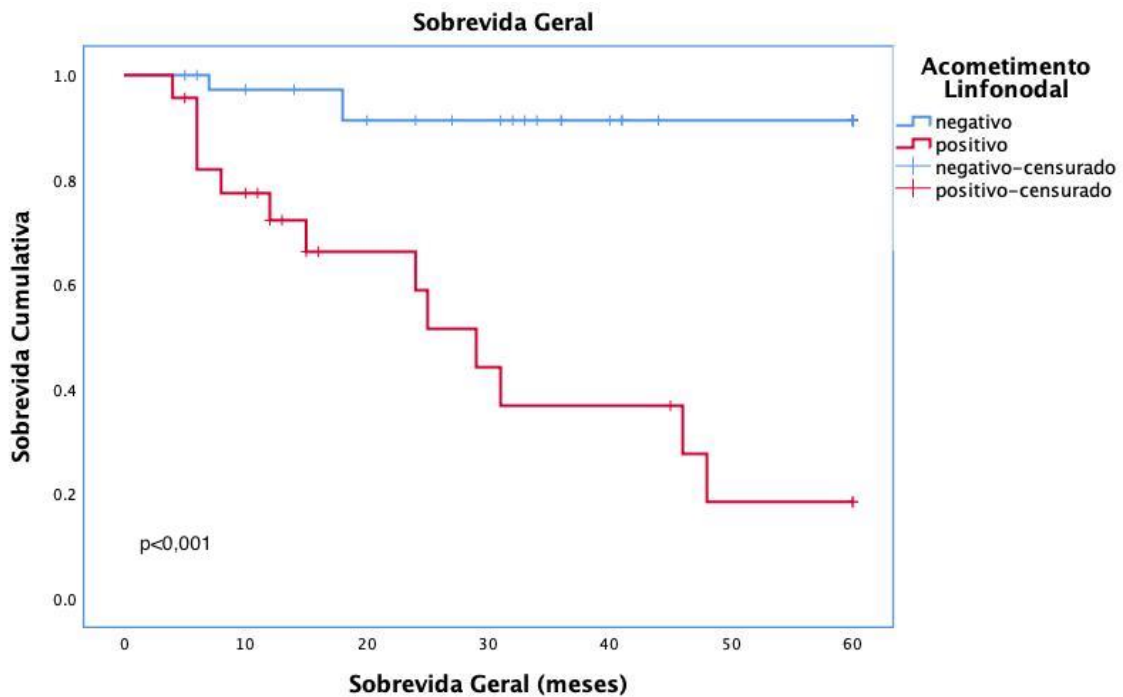


Figura 11: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida geral dos 61 pacientes com adenocarcinoma da ampola de Vater, segundo a presença de doença metastática linfonodal.

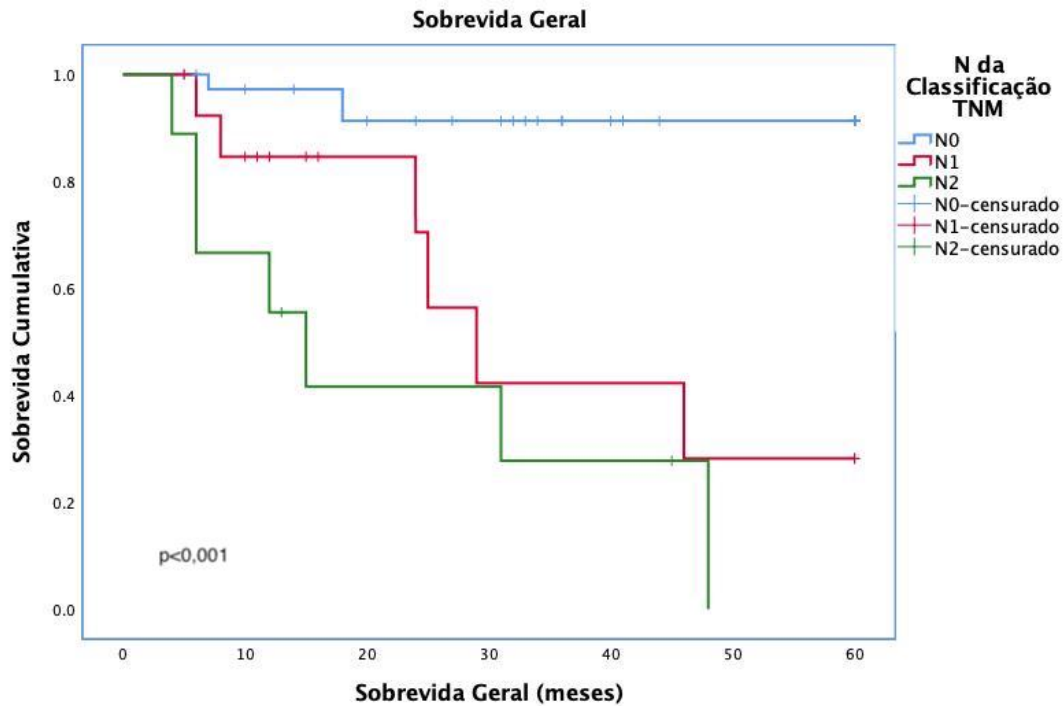


Figura 12: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida geral dos 61 pacientes com adenocarcinoma da ampola de Vater, segundo a classificação N (TNM).

Quanto a RL, os pacientes tiveram sua sobrevida reduzida de 56,3 meses, quando $RL < 0,154$, para apenas 20,9 meses quando $RL \geq 0,154$ ($p < 0,001$). Também se observou queda da sobrevida, quando utilizado o valor de corte de 0,2 para a RL ($p < 0,001$) (**Figura 13**).

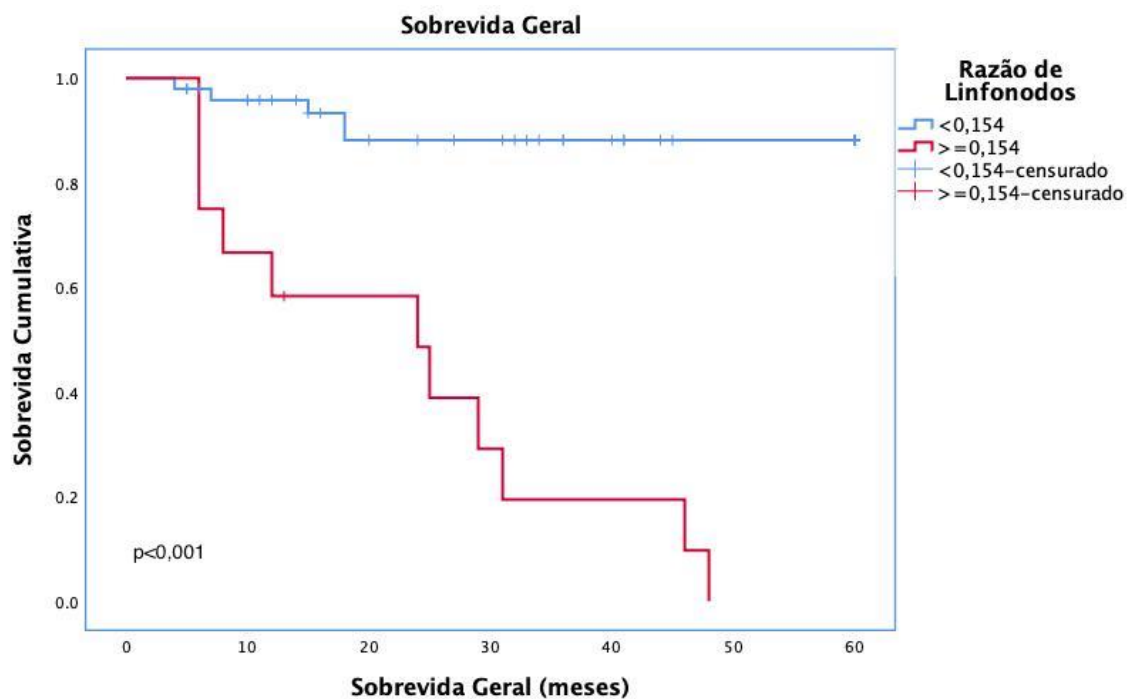


Figura 13: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida geral dos 61 pacientes com adenocarcinoma da ampola de Vater, segundo a razão de linfonodos (0,154).

Tanto a presença de invasão angiolímfática, quanto de invasão perineural, associaram-se significativamente com uma pior sobrevida. A presença de invasão angiolímfática reduziu a sobrevida dos pacientes de 58,3 meses para 29,9 meses ($p < 0,001$). Já a invasão perineural, por sua vez, reduziu a sobrevida dos pacientes de 51,3 meses para 28,3 meses ($p = 0,001$) (**Figuras 14 e 15**).

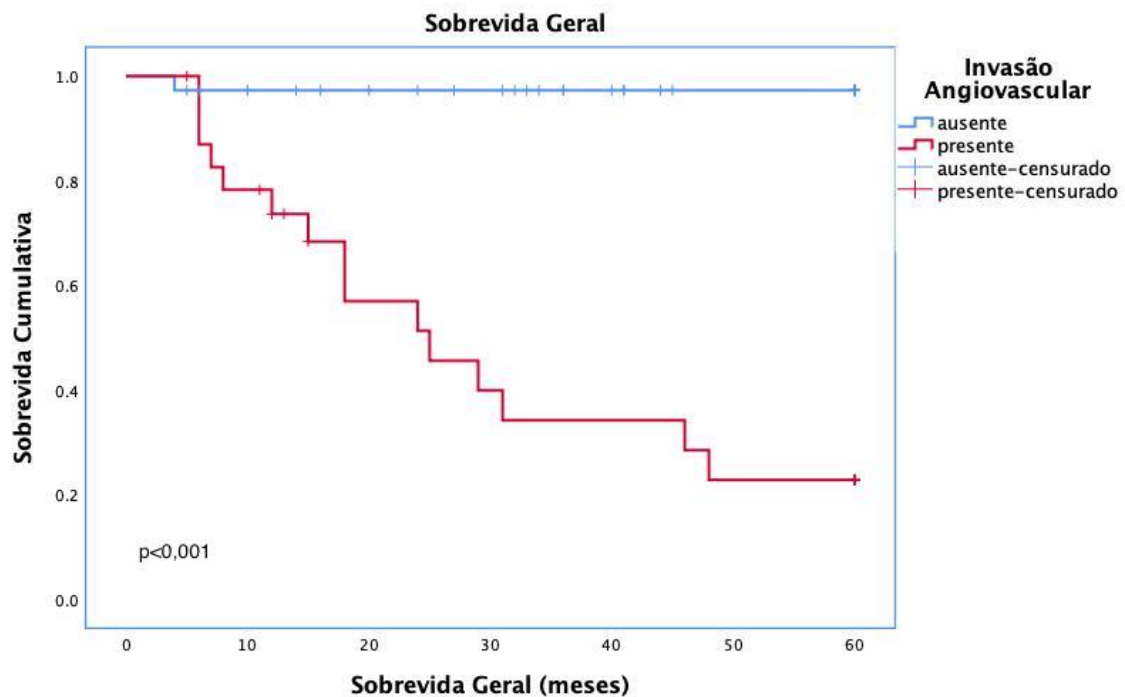


Figura 14: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida geral dos 61 pacientes com adenocarcinoma da ampola de Vater, segundo a presença de invasão angiolímfática.

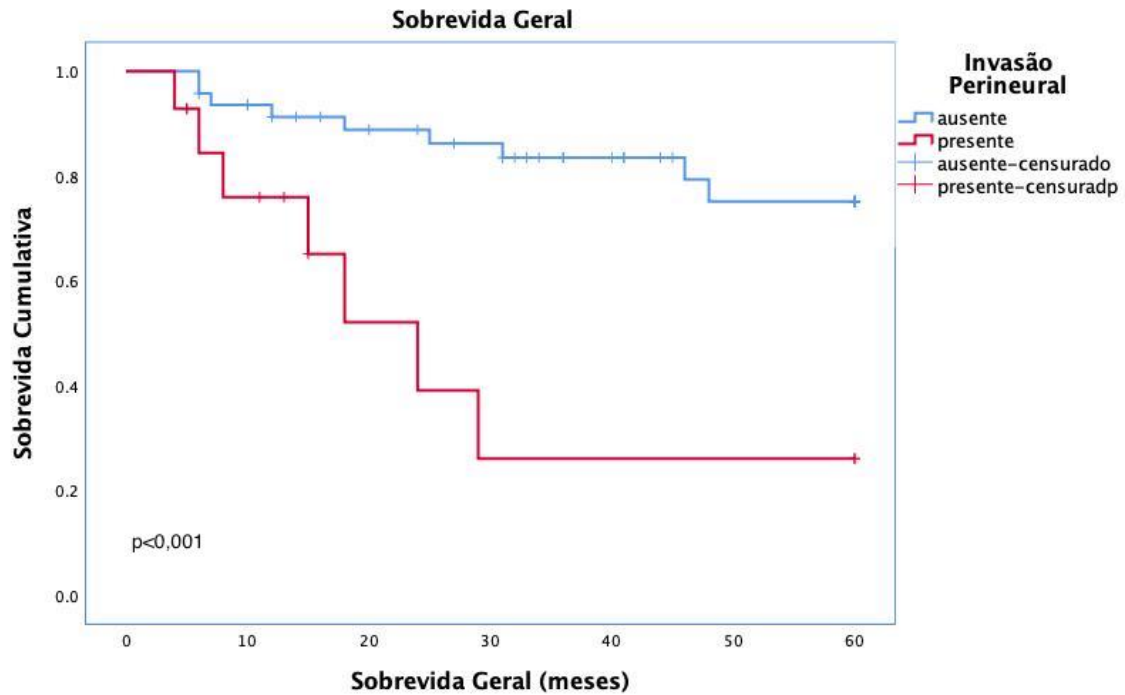


Figura 15: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida geral dos 61 pacientes com adenocarcinoma da ampola de Vater, segundo a presença de invasão perineural.

Os tumores bem diferenciados apresentaram sobrevida de 55,3 meses, ao passo que os tumores pouco diferenciados apresentaram apenas 29 meses ($p=0,027$) (**Figura 16**).

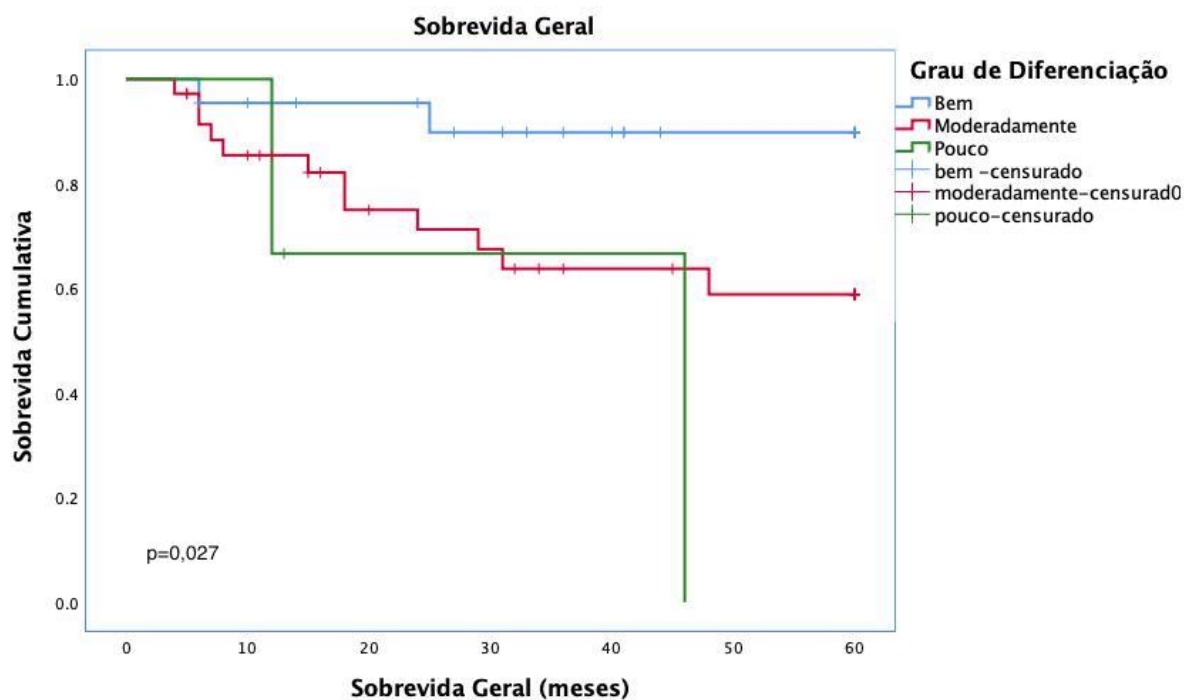


Figura 16: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida geral dos 61 pacientes com adenocarcinoma da ampola de Vater, segundo o grau de diferenciação tumoral.

A classificação histológica dos TAV também impactou na sobrevida, tendo os portadores do TPB pior prognóstico do que os portadores do TI, com sobrevida de 40,2 meses contra 56,4 meses, respectivamente ($p=0,005$) (Figura 17).

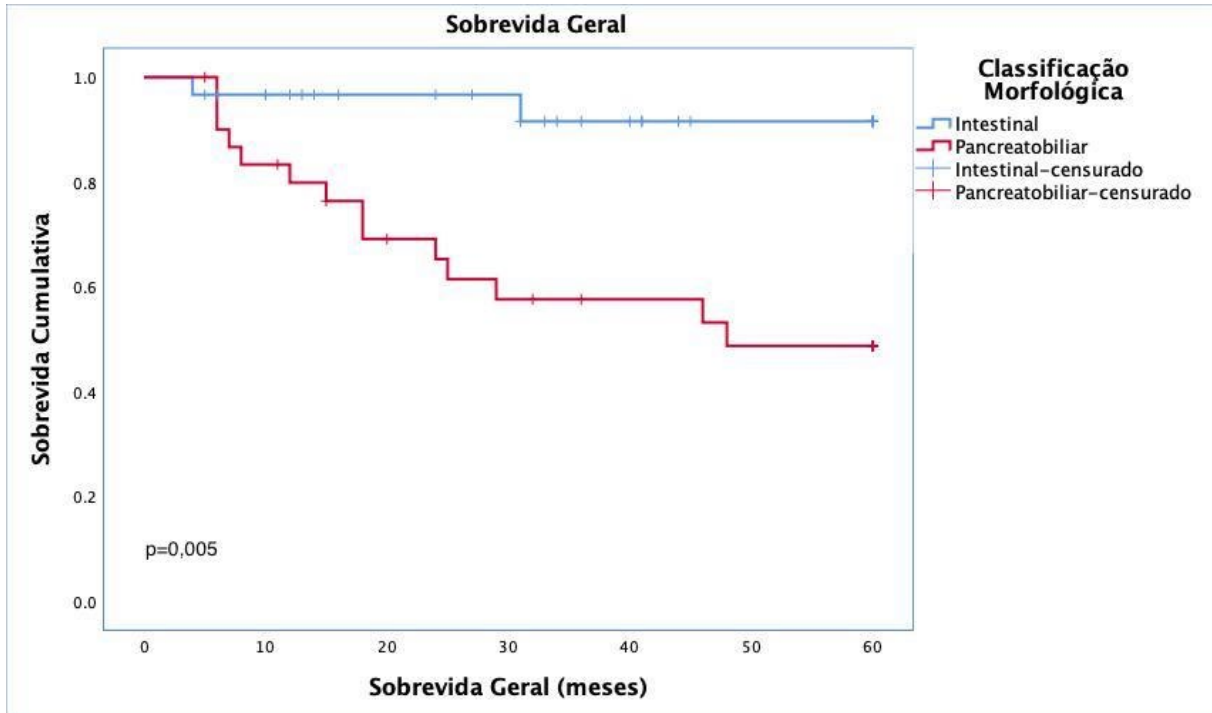


Figura 17: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida geral dos 61 pacientes com adenocarcinoma da ampola de Vater, segundo a classificação histológica dos tumores.

A sobrevida geral em 5 anos foi de 33 meses, com taxa de sobrevida em 5 anos de 75,4% (96,6% dentre os TI e 58% dentre os TPB) (Figura 18).

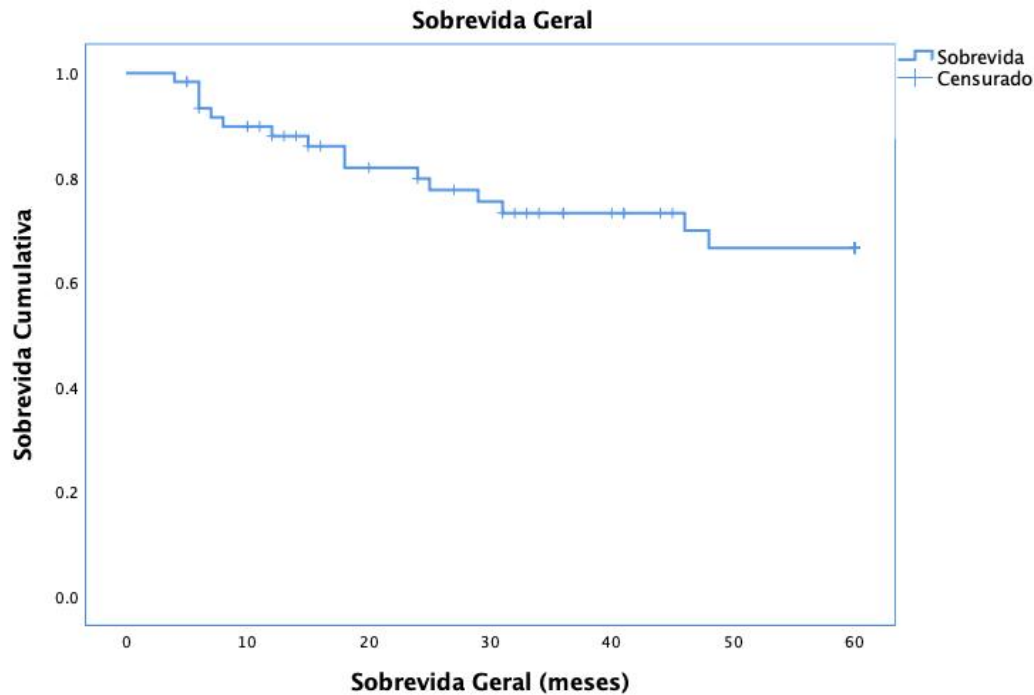


Figura 18: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida geral dos 61 pacientes com adenocarcinoma da ampola de Vater.

4.1.4 Análise multivariada

Na análise multivariada, a razão de linfonodos, com seu valor de corte $\geq 0,154$, obtido pela nossa curva ROC, foi a única variável que permaneceu estatisticamente significativa, como fator de mau prognóstico independente, correlacionada à menor sobrevida dos pacientes estudados. Os indivíduos que apresentaram $RL \geq 0,154$ tiveram um risco de óbito 24,9 vezes maior (IC95% 6,84-91,04 $p < 0,001$), em 5 anos, do que aqueles indivíduos com $RL < 0,154$ (Tabela 14) (Figura 19).

Tabela 14 - Análise multivariada da sobrevida em 5 anos (regressão de Cox múltipla) dos pacientes com adenocarcinoma da ampola de Vater.

Variável	B(EP)	Wald(g.l.)	HR IC95%	p-valor
RL ($\geq 0,154$)	3,217(0,660)	23,72(1)	24,9(6,8-91,0)	<0,001

Nota: RL = razão de linfonodos; B = coeficiente da regressão de Cox; EP = erro padrão; HR = *hazard ratio*; IC = intervalo de confiança.

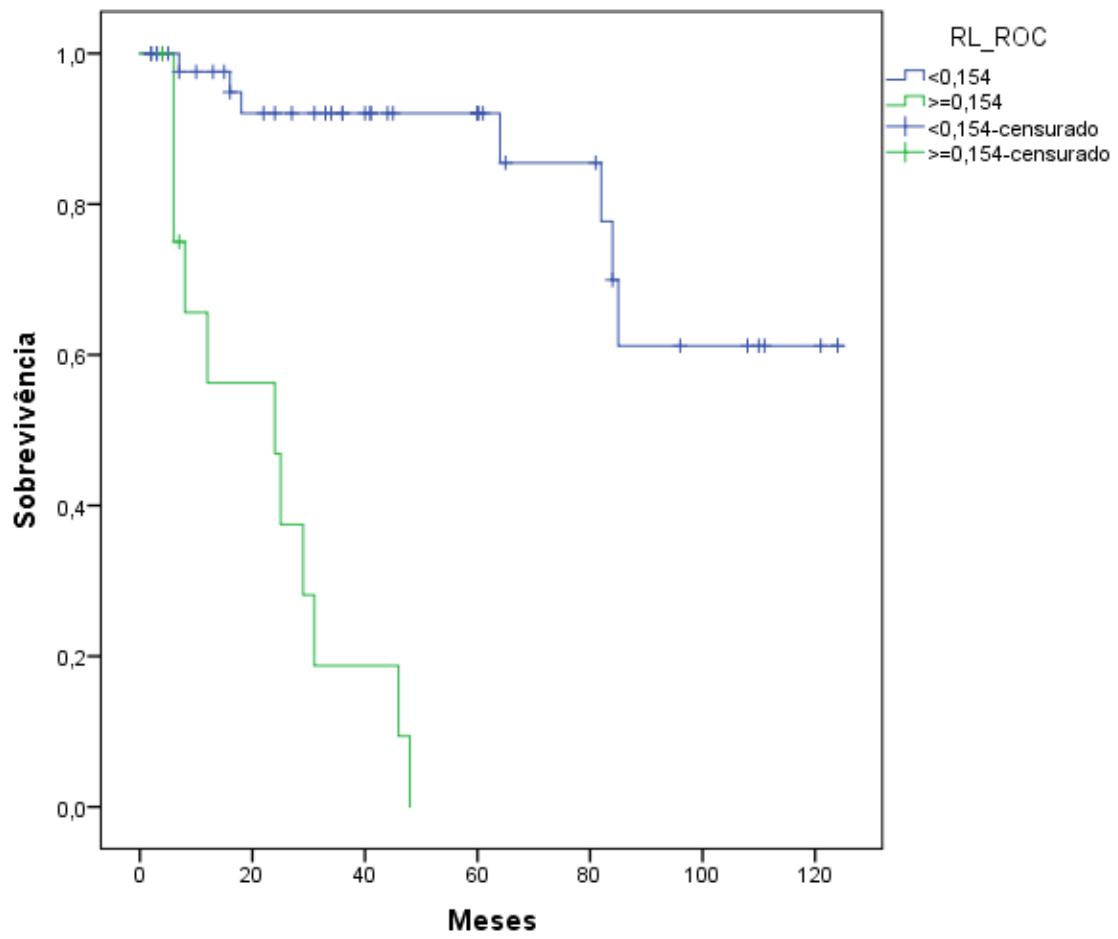


Figura 19: Sobrevida global em 5 anos dos 61 pacientes com adenocarcinoma da ampola de Vater, segundo a razão de linfonodos $\geq 0,154$.

SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA EM 5 ANOS

4.1.5 Análise univariada

Assim como na análise da sobrevida global, nenhum dentre os parâmetros clinicodemográficos apresentou correlação estatisticamente significativa com a sobrevida livre de doença em 5 anos, na análise univariada (**Tabela 15**).

Tabela 15 - Correlação entre os parâmetros clinicodemográficos e a sobrevida livre de doença em 5 anos dos pacientes com adenocarcinoma da ampola de Vater.

Parâmetros clinicodemográficos	Média ± erro padrão (meses)	Intervalo de Confiança 95%		Logrank <i>p</i>
		Mínimo	Máximo	
Idade				
<60 (n=22)	48,1 ± 4,6	38,9	57,2	0,623
≥60 (n=39)	46,0 ± 3,9	38,3	53,7	
Sexo				
Feminino (n=31)	43,8 ± 4,5	36,3	53,1	0,409
Masculino (n=30)	48,8 ± 3,9	41,0	56,7	
Etilismo				
Não (n=49)	45,9 ± 3,4	39,2	52,7	0,979
Sim (n=12)	47,4 ± 6,0	35,6	59,3	
Tabagismo				
Não (n=37)	45,9 ± 4,0	38,1	53,8	0,972
Sim (n=24)	46,1 ± 4,7	36,7	55,4	
ASA				
I (n=19)	45,4 ± 5,5	34,6	56,3	0,526
II (n=32)	44,5 ± 4,2	36,1	52,9	
III (n=10)	53,5 ± 6,0	41,5	65,4	
Clavien-Dindo				
0 (n=37)	46,5 ± 3,4	38,9	54,1	0,877
I+II+III+IIIB+IV (n=24)	45,6 ± 4,9	35,9	55,4	

Na análise univariada dos parâmetros anatomopatológicos, por sua vez, apenas o número de linfonodos dissecados ($p=0,731$) não se correlacionou de forma estatisticamente significativa com a sobrevida livre de doença (**Tabela 16**).

Tabela 16 - Correlação entre os parâmetros anatomopatológicos e a sobrevida livre de doença em 5 anos dos pacientes com adenocarcinoma da ampola de Vater.

Parâmetros Anatomopatológicos	Média \pm erro padrão (meses)	Intervalo de Confiança 95%		Logrank <i>p</i>
		Mínimo	Máximo	
T				
Tis+T1 (n=20)	56,5 \pm 3,3	49,9	63,0	0,001
T2 (n=22)	51,8 \pm 3,6	44,6	59,1	
T3+T4 (n=19)	28,3 \pm 6,3	15,8	40,7	
Total de linfonodos dissecados				
<12 (n=32)	45,0 \pm 4,2	36,6	53,3	0,731
\geq 12 (n=29)	47,0 \pm 4,5	38,0	55,9	
N				
N0 (n=38)	55,4 \pm 2,5	50,4	60,3	<0,001
N1 (n=14)	29,6 \pm 7,1	15,6	43,7	
N2 (n=9)	18,6 \pm 5,7	7,3	29,9	
Acometimento linfonodal				
Ausente (n=38)	55,4 \pm 2,5	50,4	60,3	<0,001
Presente (n=23)	26,5 \pm 5,3	16,1	36,9	
Razão de linfonodos				
0 (n=38)	55,4 \pm 2,5	50,4	60,3	<0,001
0<RL \leq 0,2 (n=12)	48,0 \pm 7,2	33,8	62,2	
>0,2 (n=11)	13,6 \pm 3,0	7,6	19,5	
Razão de linfonodos (curva ROC)				
<0,154 (n=48)	56,1 \pm 2,1	51,9	60,3	<0,001
\geq 0,154 (n=13)	14,2 \pm 2,9	8,4	20,1	
Invasão angiolímfática				
Ausente (n=37)	58,3 \pm 1,6	55,1	61,5	<0,001
Presente (n=24)	25,3 \pm 5,0	15,5	35,2	

Invasão perineural				
Ausente (n=47)	50,0 ± 3,0	44,1	55,9	0,004
Presente (n=14)	26,6 ± 7,9	11,0	42,2	
Grau de diferenciação				
Bem diferenciado (n=22)	55,4 ± 3,1	49,3	61,5	0,010
Moderadamente diferenciado (n=36)	42,4 ± 4,3	34,0	50,8	
Pouco diferenciado (n=3)	10,0 ± 2,0	6,0	13,9	
Classificação histológica				
Intestinal (n=30)	56,0 ± 2,6	50,7	61,3	0,003
Pancreatobiliar (n=31)	37,4 ± 4,6	28,3	46,6	

Na análise da sobrevida livre de doença, mais uma vez, assim como ocorreu na análise da sobrevida global, o número total de linfonodos dissecados, tendo como referência 12 linfonodos, foi o único parâmetro a não apresentar correlação relevante ($p=0,731$).

No caso do acometimento linfonodal, quando presente, reduziu a sobrevida livre de doença de 55,4 meses para 26,5 meses ($p<0,001$). Os pacientes N1 apresentaram sobrevida livre de doença de 29,6 meses, já os pacientes N2 18,6 meses apenas ($p<0,001$).

A $RL \geq 0,154$ derrubou a sobrevida livre de doença de 56,1 meses para 14,2 meses ($p<0,001$).

As invasões angiolinfática e perineural também impactaram negativamente na recidiva da doença. Quando presente a invasão angiolinfática, a sobrevida livre de doença caiu de 58,3 meses para 25,3 meses ($p<0,001$). Já quando presente a invasão perineural, esta sobrevida livre de doença caiu de 50 meses para 26,6 meses ($p=0,004$).

Os tumores pouco diferenciados apresentaram apenas 10 meses de sobrevida livre de doença, enquanto os tumores moderadamente diferenciados apresentaram 42,4 meses e os bem diferenciados 55,4 meses ($p=0,010$).

Por fim, os TPB recidivaram mais do que os tumores do TI. Os últimos apresentaram sobrevida livre de doença de 56 meses contra 37,4 meses dos primeiros ($p=0,003$).

Sendo assim, foram considerados no modelo de regressão de Cox múltiplo as variáveis T ($p=0,001$), estágio N ($p<0,001$), acometimento linfonodal ($p<0,001$), razão de linfonodos ($p<0,001$), invasões angiolinfática ($p<0,001$) e perineural ($p=0,004$), grau de diferenciação tumoral ($p=0,010$) e classificação histológica ($p=0,003$).

A sobrevida livre de doença em 5 anos foi de 31 meses, sendo de 56 meses dentre os TI e 37,4 meses dentre os TPB. Dos 15 (24,6%) pacientes com tumores recidivados ao longo do acompanhamento, 13 (86,6%) eram portadores de tumores do TPB ($p < 0,001$) (**Figura 20**).

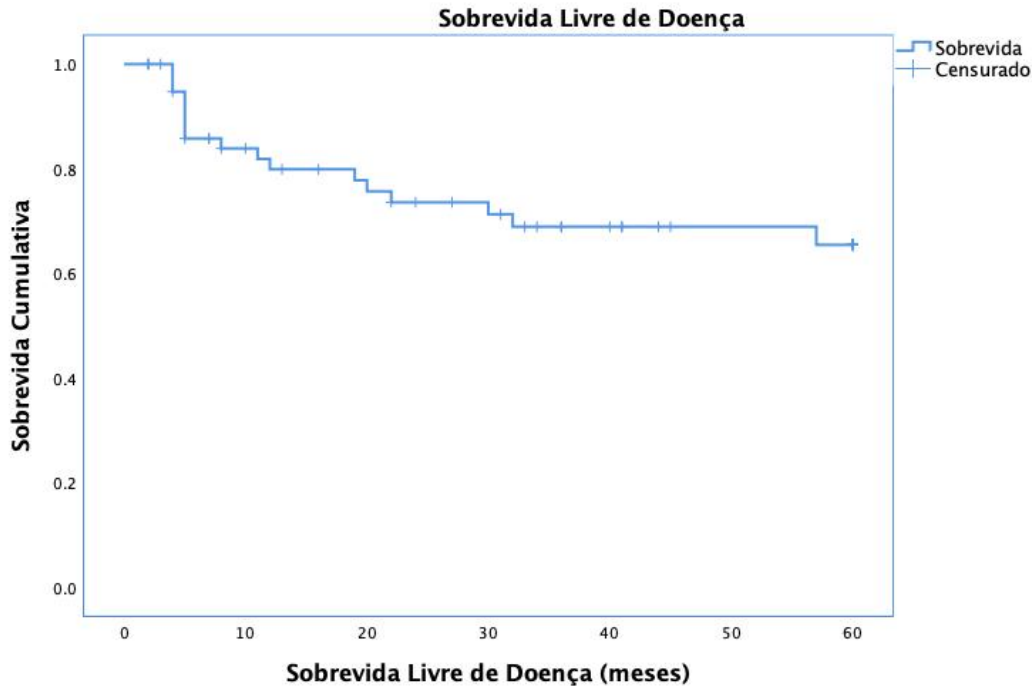


Figura 20: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida livre de doença dos 61 pacientes com adenocarcinoma da ampola de Vater.

4.1.6 Análise multivariada

De forma semelhante à análise multivariada da sobrevida global, apenas a RL, em seu valor de corte $\geq 0,154$, obtido na curva ROC, mostrou-se estatisticamente significativa no modelo final do estudo da sobrevida livre de doença em 5 anos.

Os indivíduos com $RL \geq 0,154$, apresentaram um risco de recidiva da doença em 5 anos 25,7 vezes maior (IC95% 6,84-91,04 $p < 0,001$) do que aqueles indivíduos com $RL < 0,154$ (**Tabela 17**) (**Figura 21**).

Tabela 17 - Análise multivariada da sobrevida livre de doença em 5 anos (regressão de Cox múltipla) dos pacientes com adenocarcinoma da ampola de Vater.

Variável	B(EP)	Wald(g.l.)	HR IC 95%	p-valor
RL ($\geq 0,154$)	3,247(0,677)	23,01(1)	25,71(6,82-96,86)	<0,001

Nota: RL = razão de linfonodos; B = coeficiente da regressão de Cox; EP = erro padrão; HR = *hazard ratio*; IC = intervalo de confiança.

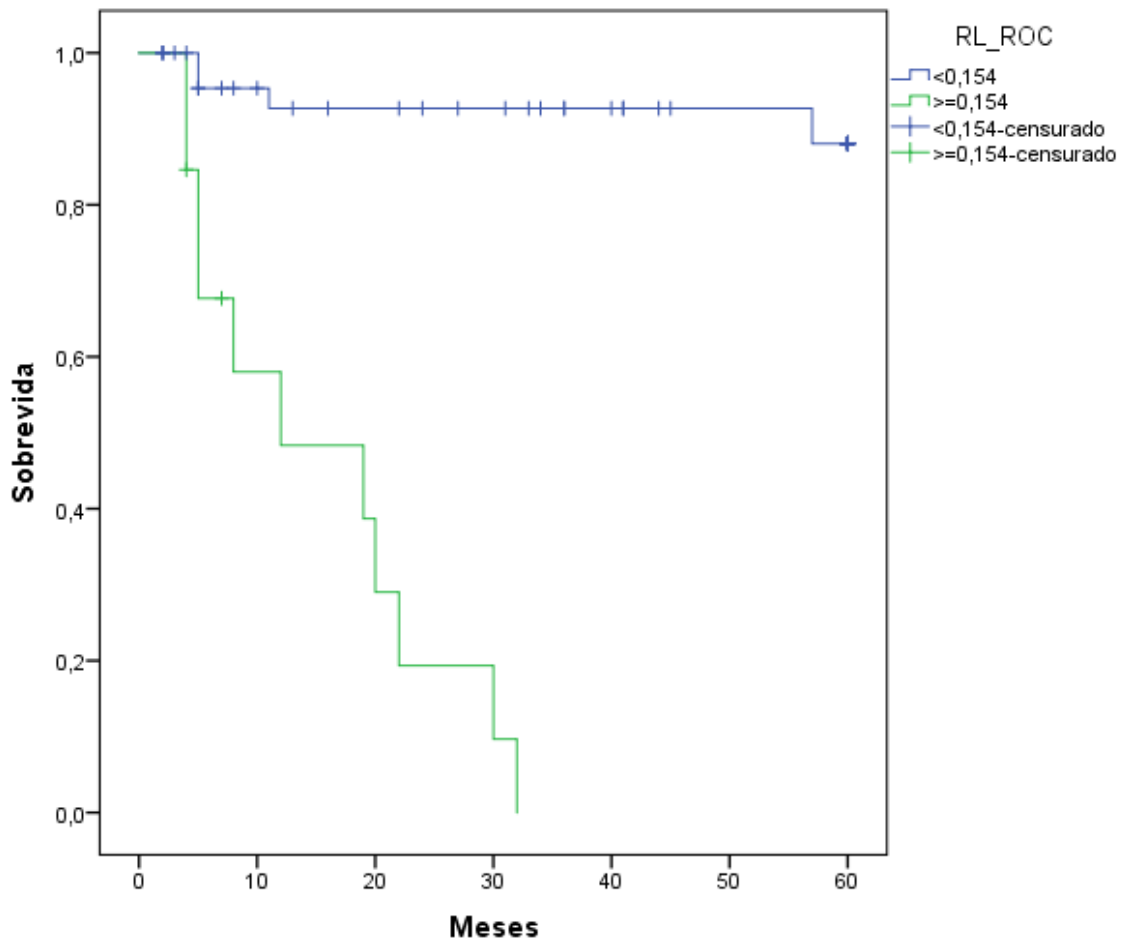


Figura 21 : Sobrevida livre de doença em 5 anos dos 61 pacientes com adenocarcinoma da ampola de Vater, segundo a razão de linfonodos $\geq 0,154$.

5 DISCUSSÃO

A AV é uma estrutura anatômica especial, na qual, em muito pouco espaço, dois epitélios diferentes, intestinal e pancreatobiliar, se confluem, dando origem a tumores de tipos histológicos distintos, o que lhes assegura comportamento biológico e prognóstico também diferentes. A raridade destes tumores, responsáveis por 0,2-0,5% dos casos das neoplasias do trato gastrointestinal, explica o tamanho das amostras, geralmente pequenas, analisadas na literatura atual.(6, 9)

A caracterização clinicopatológica individualizada dos TAV permanece desafiadora. Não é simples para os patologistas classificarem os tumores da região periampular separadamente como pancreáticos, duodenais, ampolares ou biliares, tendo em vista a confluência dos tecidos numa área anatômica relativamente muito pequena e complexa. Diversos estudos, consideram todos estes tumores, de origens distintas, como “periampulares”, analisando seus dados conjuntamente, aglutinando grupos de pacientes heterogêneo sob um único diagnóstico impreciso. Assim, os resultados alcançados tendem a sofrer grande variação entre eles. Está bem definido por estudos focados em cada um dos tumores separadamente que o comportamento biológico e, conseqüentemente, o prognóstico dos tumores periampulares se diferenciam de acordo com o seu sítio de origem e suas características histológicas. A falha em identificar corretamente este sítio leva a estimativas incorretas da sobrevida dos doentes. Tanto é verdade que as taxas de sobrevida global em 5 anos dos TAV possuem uma grande variabilidade na literatura, sendo encontrados valores entre 36,8-75,2%.(7, 14, 15, 21, 24, 35, 43, 56, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68)

O nível de treinamento das instituições e dos cirurgiões, a morbimortalidade relacionada a duodenopancreatectomia, a oferta de tratamento de terapia intensiva adequada e o emprego de diversos esquemas radioterápicos e quimioterápicos, neoadjuvantes e adjuvantes, também auxiliam na variação grande da sobrevida destes pacientes. Estas são variáveis de difícil controle. As nossas cirurgias foram realizadas numa única instituição, terciária e referência em cuidados intensivos de alta complexidade, com volume adequado de duodenopancreatectomias. 55,2% dos nossos pacientes não apresentaram qualquer complicação pós-operatória e apenas 12% apresentaram complicações graves (Clavien-Dindo IIIb-V), com necessidade de reintervenção e cuidados de terapia intensiva. Destes últimos, 6 casos (8,9%), com complicações Clavien-Dindo V, foram a óbito nos 30 primeiros dias pós-operatórios. Quatro deles (66,6%) eram portadores do tumor TI e dois (33,3%) eram portadores do tumor TPB, não

havendo qualquer correlação entre estas mortes e o tipo histológico dos tumores. A principal causa de morte, neste período, foi fístula pancreática. Nossos números foram considerados aceitáveis quando comparados aos números da literatura. Quanto aos dados da quimioterapia e da radioterapia, adjuvantes ou neoadjuvantes, estes não foram possíveis de serem controlados em nossa amostra, tendo em vista a falta de protocolo institucional claro, refletindo uma indefinição presente na literatura sobre o tratamento não cirúrgico dos AAV.(6, 46, 62, 68, 69, 70)

Quando comparamos os AAV com os demais tumores periampulares, eles apresentam-se em estágios menos avançados, acometem menos os linfonodos regionais, invadem menos estruturas adjacentes, como vasos e nervos, e, por tudo isso, possuem melhor prognóstico do que o adenocarcinoma da cabeça de pâncreas e o colangiocarcinoma distal.(7, 56, 62, 66, 71, 72, 73)

O envolvimento angiolinfático (37,3%) e perineural (20,9%) esteve presente numa parcela pequena dos nossos casos. Ambos impactaram a sobrevida dos nossos doentes na análise univariada ($p < 0,05$). A invasão angiolinfática reduziu a sobrevida de 58,3 meses para 29,9 meses ($p < 0,001$) e a invasão perineural reduziu a sobrevida de 51,3 meses para 28,3 meses ($p = 0,001$). 70,1% dos nossos pacientes tinham tumores até T2 e 65,7% eram N0. A presença da metástase linfonodal reduziu a sobrevida global de 55,9 meses para 30,5 meses ($p < 0,001$). Dessa forma, assim como na literatura, a doença não se mostrou agressiva em nossa amostra e apresentou-se em estágios menos avançados. 56,7% dos pacientes eram do estágio I (AJCCUICC).

Nossos dados clinicodemográficos, de uma forma geral, não se correlacionaram com nenhum tipo histológico do tumor, nem mesmo com o prognóstico dos nossos doentes. A média de idade da nossa amostra foi de 62,9 anos, com mínima de 30 anos e máxima de 84 anos, condizente com os dados da literatura que preconizam o AAV como uma doença de idosos, com aumento da sua incidência com o avanço da idade. Os pacientes acometidos pelo TPB tiveram uma média de idade pouco menor, de 61,12 anos, quando comparados àqueles acometidos pelo TI, de 64,7 anos. Nosso paciente mais jovem, de 30 anos, era portador de um TPB.(6, 7, 70, 74)

Sendo os TAV uma doença mais incidente na faixa etária acima dos 60 anos de idade, nossa população apresentava, frequentemente, comorbidades associadas que elevaram seu risco operatório. 70,1% dos nossos pacientes eram classificados como ASA II ou mais, sendo 16,4% deles ASA III, ou seja, portadores de comorbidade sistêmica moderada a grave, sem controle adequado, capaz de ameaçar a vida do indivíduo. Apesar disso, nossa mortalidade pós-

operatória (8,9%) não superou a encontrada na literatura (até 10%), e os óbitos ocorridos durante o nosso acompanhamento foram todos decorrentes de complicações relacionadas à recorrência da doença e não às comorbidades presentes.

A duodenopancreatectomia associada a linfadenectomia regional continua sendo o único tratamento potencialmente curativo desta doença. A operação mais realizada em nossos pacientes foi a GDP, sendo o piloro preservado em apenas 12 (18%) casos.(35)

Devido às altas taxas de morbimortalidade da GDP, as ressecções locais dos AAV, menos invasivas, foram estudadas. A ampulectomia e o tratamento endoscópico são possíveis para tumores mais precoces, porém a ressecção radical ainda permanece mandatória, mesmo nesses casos, tendo em vista que até 30% dos pacientes T1 podem ter metástase linfonodal. Na nossa amostra, nenhum paciente recebeu tratamento local, sendo todos os pacientes submetidos a GDP/DPPP com linfadenectomia.(36, 75, 76, 77)

Os parâmetros laboratoriais registrados em nossos protocolos de acompanhamentos ambulatoriais antes e após a ressecção sofreram muitas perdas ao serem coletados retrospectivamente dos prontuários, o que contribuiu para a falta de qualquer correlação destes com os tipos histológicos ou com a sobrevida da nossa população. O marcador clássico das neoplasias periampulares, o CA19.9, não se associou a nenhum tipo histológico, nem se comportou como fator de risco de recidiva ou óbito em nosso estudo.(6)

Apesar de nenhum parâmetro clinicodemográfico e laboratorial ter se correlacionado com o tipo histológico dos AAV, inúmeros fatores anatomopatológicos o foram. Dentre estes fatores destacaram-se, com significância estatística ($p < 0,05$), o tamanho do tumor, o estadiamento (AJCC/UICC), a presença de invasão angiolinfática e o grau de diferenciação dos tumores. O acometimento linfonodal, a razão de linfonodos e a invasão perineural, apesar de terem sido significativos em outros estudos, não atingiu nível de significância em nossa amostra. A análise multivariada revelou que nenhum outro, além do tamanho do tumor ($p = 0,020$) e a presença de invasão angiolinfática ($p = 0,002$), foi tão capaz de predizer o tipo histológico. A presença de invasão angiolinfática significou uma chance 11,78 (OR 11,78 IC95% 2,48-56,06 $p = 0,002$) vezes maior do tumor se tratar do TPB. Um tumor T2 e um tumor T3 tiveram uma chance 9,08 (OR 9,08 IC95% 1,97-48,61 $p = 0,005$) e 4,06 (OR 4,06 IC95% 0,64-25,99 $p = 0,138$) vezes maior, respectivamente, de serem do TPB quando comparados àqueles tumores Tis ou T1.

Assim, o TPB apresentou-se em estágios mais avançados e com comportamento biológico mais agressivo do que os TI. Como era de se esperar, tanto a ocorrência de óbito, quanto a recidiva da doença estiveram relacionados ($p < 0,05$) com os tumores do TPB. Dos 15

óbitos e recidivas, 13 (86,6%) ocorreram em paciente com TPB. A taxa de sobrevida global em 5 anos foi 75,4%, com mediana de 33 meses. A taxa de sobrevida livre de doença em 5 anos também foi 75,4%, já que, em nossa amostra, todos os pacientes recidivados morreram. A mediana da sobrevida livre de doença foi de 31 meses.

Ao dividirmos os pacientes nos tipos histológicos encontramos uma taxa de sobrevida global em 5 anos de 96,6% entre os TI e de 58% entre os TPB. No total, dos nossos 61 pacientes acompanhados durante 5 anos, 46 (75,4%) estavam vivos ao final deste período, sendo 28 do TI (96,6%) e 18 do TPB (58%).(4, 6, 11, 15, 53, 66, 69, 70, 71, 74, 78)

Diversos autores apontaram como fatores prognósticos dentre às características clinicopatológicas aqueles presentes significativamente em nossa análise univariada ($p < 0,05$), como a margem de ressecção acometida, os estadiamentos T e N (TNM), o menor grau de diferenciação histológica, a classificação pancreatobiliar, a presença das invasões perineural e angiolinfática, a doença metastática linfonodal e a $RL \geq 0,154$. Dos parâmetros anatomopatológicos, apenas o número total de linfonodos dissecados não se correlacionou significativamente ($p > 0,05$) com pior prognóstico.(4, 15, 36, 42, 44, 49, 79, 80, 81)

É provável que nossa sobrevida tenha sido mais alta do que aquela vista em trabalhos semelhantes, devido à inclusão exclusiva de AAV, ao baixo nível de acometimento linfonodal (34,3%), além do alto número de TI (49,1%), de melhor prognóstico. O tempo de acompanhamento também influencia neste nas taxas de sobrevida. É raro na literatura um acompanhamento maior do que 5 anos dos pacientes com AAV. O'Connell (2008), Robert et al. (2014) e Vilhordo et al. (2020) verificaram taxas de sobrevida global em 10 anos de 26%, 48% e 37%, respectivamente.(68, 69, 82)

Dos fatores prognósticos relevantes em nossa análise univariada das sobrevidas global e livre de doença, todos estiveram mais frequentemente correlacionados aos TPB. Tanto o estadiamento T (TNM) quanto a invasão angiolinfática, variáveis correlacionadas ao TPB na análise multivariada, comportaram-se significativamente ($p < 0,05$) como fatores prognósticos da doença. Os tumores T1 experimentaram sobrevida de 56,5 meses, os T2 de 52,8 meses, enquanto os T3-T4 de apenas 32,2 meses.

Apesar dos achados em diferentes estudos sobre os fatores prognósticos do AAV variarem bastante, desde Roder et al. (1995), a metástase linfonodal é comum a muitos deles, se destacando como o principal fator de risco desta doença.(1, 6, 36, 40, 42, 83, 84)

O acometimento linfonodal nos AAV está presente em torno de 29-52% dos casos, menos frequente do que nos adenocarcinomas da cabeça do pâncreas, nos quais ele ocorre em torno de 78% dos casos. Mais uma diferença que reforça a importância de se definir critérios

anatomopatológicos específicos para os AAV, como uma entidade clínica distinta dos demais tumores periampulares. De forma geral, os fatores que se correlacionam com o acometimento linfonodal no AAV incluem tamanho do tumor e seu grau de infiltração, seu grau de diferenciação, a presença de invasão perineural e angiolinfática. Em suma, são fatores presentes em tumores mais agressivos e com estadiamentos mais avançados, o que se mostrou ser mais frequente no TPB. 23,5% dos TI e 45,5% dos TPB apresentavam metástase linfonodal em nossa população. O acometimento linfonodal derrubou a sobrevida global dos nossos doentes de 55,94 meses para 30,59 meses e a sobrevida livre de doença de 55,41 meses para apenas 26,50 meses.(1, 6, 9, 36, 56, 57, 61, 78, 85)

Alguns estudos, entre 2010 e 2016, passaram a analisar o impacto na sobrevida dos pacientes com AAV, não somente associado à presença de metástase linfonodal, mas também ao número de linfonodos acometidos. Ao fazer isso, os autores acabaram realizando uma crítica ao estadiamento TNM 7ª edição da AJCC/UICC, vigente naquela época, que se mostrava incapaz de estadiar adequadamente os pacientes com AAV. Na 7ª edição, os pacientes eram classificados como N0, na ausência de acometimento linfonodal, e N1, se presente este acometimento, sem distinção em relação ao número de linfonodos metastáticos. A 8ª edição modificou o estadiamento N, após estes estudos observarem que o prognóstico dos pacientes com 3 ou mais linfonodos era significativamente pior em relação aos pacientes com menos de 3 linfonodos. No nosso estudo, os pacientes N0 apresentaram sobrevida global de 55,9 meses, enquanto os N1 e os N2 apresentaram sobrevidas globais de 33,9 meses e de 25,9 meses, respectivamente ($p < 0,001$). (6, 61, 71, 86)

Não há consenso na literatura sobre o número de linfonodos necessários na linfadenectomia adequada do AAV, podendo variar de 10 a 20. Os protocolos atuais recomendam a ressecção de um número de linfonodos para o AAV baseados em dados extrapolados de outras neoplasias periampulares. A AJCC e a *Royal College of Pathologists of United Kingdom* sugerem 12 e 15 linfonodos, respectivamente. A *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), por sua vez, não cita em seus protocolos o número de linfonodos a serem ressecados nos AAV. Inúmeros estudos analisaram a extensão da linfadenectomia na ressecção radical dos tumores periampulares, falhando em demonstrar superioridade de uma linfadenectomia estendida (periaórtica) sobre a linfadenectomia locorregional, conforme realizada em nossa amostra. Dentre estes estudos, destacam-se revisões sistemáticas, *trials* randomizados e controlados, e metanálises.(2, 87, 88)

Em nosso estudo, a média de linfonodos dissecados foi de 16,7, variando desde 1 até 64 linfonodos. Apenas 47,8% das nossas peças superaram 12 linfonodos dissecados, valor este considerado adequado pela AJCC/UICC.

Em nossas análises de sobrevida, o número total de linfonodos dissecados não impactou na recidiva e no óbito dos nossos pacientes, o que está de acordo com Farid *et al.* (2014), Vilhordo *et al.* (2020), Huang *et al.* (2020) e Agalar *et al.* (2020), e em desacordo com Partelli *et al.* (2013), Chen *et al.* (2015), Nassour *et al.* (2018) e Huang *et al.* (2021). A discrepância entre os autores deixa claro que esta variável ainda não é bem controlada nos diversos estudos realizados.(69, 89, 90, 91, 92, 93)

Sendo o acometimento linfonodal, historicamente, o principal fator prognóstico dos AAV e tendo 52,2% da nossa amostra com menos de 12 linfonodos ressecados, era de se esperar uma sobrevida global e livre de doença em 5 anos ruins, com valores abaixo da literatura, o que não se confirmou. É provável que a linfadenectomia tenha sido adequada, não se conseguindo, de fato, uma dissecação completa destes linfonodos ressecados no laboratório de patologia.

Farid *et al.* (2014) afirmaram que o adequado processamento dos tecidos da peça cirúrgica e uma avaliação patológica meticulosa devem fazer parte de protocolos robustos, capazes de estabelecerem verdadeiramente o *status* da margem de ressecção dos tumores periampulares e o seu real acometimento linfonodal.(71)

Enquanto o número total de linfonodos dissecados não mostrou impacto na sobrevida da nossa população, o acometimento linfonodal e a RL foram significativamente correlacionados aos desfechos óbito e recidiva da doença em 5 anos em nossa análise univariada.

A RL, método simples e reprodutível, utilizada como fator prognóstico em outras neoplasias malignas do trato digestivo, como o adenocarcinoma colorretal e do pâncreas, vem ganhando prestígio ao comportar-se como fator prognóstico relevante e ainda mostrar-se capaz de reduzir a influência da qualidade da linfadenectomia ou do exame anatomopatológico subsequente, no estadiamento correto dos doentes, já que considera a razão de duas variáveis: o acometimento linfonodal (biologia do tumor) e o número total de linfonodos dissecados (linfadenectomia).(54, 56, 69, 71, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103)

Sakata *et al.* (2011), ao analisar o número de linfonodos acometidos e a razão de linfonodos de seus pacientes, sugeriu que esta razão seria especialmente útil nos casos em que o número total de linfonodos dissecados fosse baixo, impossibilitando um estadiamento adequado.(55)

Dentre os AAV, trata-se ainda de um conceito relativamente novo. Os primeiros trabalhos nos quais a RL surgiu como fator prognóstico promissor foram de Sierzega *et al.* (2009) e Hurtuk *et al.* (2009). Depois, Lee J.H. *et al.* (2011) encontrou a RL como fator prognóstico relevante na análise univariada, porém não na multivariada. Este achado se repetiu nos trabalhos de Sakata *et al.* (2011), Roland *et al.* (2012) e de Zhou *et al.* (2013). Já em 2014, Lee S.R. *et al.* demonstraram que a razão de linfonodos foi seu único fator prognóstico independente, impactando significativamente ($p < 0,001$) na recidiva da doença e no óbito. Também neste ano, Farid *et al.* considerou a RL como fator prognóstico independente ao verificar aumento do risco de óbito em sua população estudada de 37% (HR 1,373, $p = 0,030$). A mediana de sobrevida dos seus pacientes caiu de 33 meses para 18 meses na presença de $RL > 0,2$ ($p < 0,001$). Em 2015, foi a vez de Hsu *et al.* também confirmarem a RL como principal fator prognóstico. Kim *et al.* (2016) encontraram $RL > 0,15$ como fator prognóstico independente para sobrevida. Em 2017, Kwon *et al.* reafirmaram a RL como fator independente de mau prognóstico. (6, 55, 57, 58, 66, 67, 70, 71, 102, 103, 104)

Nenhum outro parâmetro, além da razão de linfonodos, comportou-se como fator prognóstico independente em nosso estudo, após análise multivariada, tanto para a sobrevida global (HR 24,9 IC95% 6,84-91,04 $p < 0,001$) quanto para a livre de doença em 5 anos (HR 25,71 IC95% 6,82-96,86 $p < 0,001$).

No único estudo brasileiro que avaliou a RL, Vilhordo *et al.* (2020), a $RL \geq 0,2$ também foi o único fator prognóstico independente (HR 2,63 IC95% 1,05-6,61 $p = 0,039$). (69)

Diversos estudos tentaram validar a RL como uma variável categórica, buscando definir o seu melhor valor de corte, variando entre 0,05 e 0,4. Em nosso estudo, definimos nosso próprio valor através do método da curva ROC, encontrando RL 0,154 como ponto de corte ideal, no qual se verificaram a maior sensibilidade (80% e 73,3%) e especificidade (97,8% e 95,7%) do teste para os desfechos óbito ($p < 0,001$) e recidiva ($p < 0,001$) da doença, respectivamente. (6, 54, 55, 57, 58, 66, 101, 103, 105)

Saluja *et al.* (2020) definiram o valor de corte de 0,1 como o melhor preditor de recidiva ($p = 0,001$) e óbito ($p = 0,001$), assim como Doepker *et al.* (2016). Saluja *et al.* (2020), assim como nós, também utilizaram a curva ROC e determinaram a sensibilidade e a especificidade do seu valor de corte de RL de 0,1. Porém, ao contrário do que encontramos em nosso estudo, eles não conseguiram uma boa sensibilidade e especificidade para óbito (37,7% e 83,8%, respectivamente) e para recidiva (36,1% e 83,3%, respectivamente). (53, 74)

Farid *et al.* (2014) analisaram a sobrevida de acordo com diferentes pontos de corte da razão de linfonodos (0,05; 0,1; 0,15; 0,2 e 0,3). A sobrevida dos pacientes com $RL \geq 0,2$ foi de

apenas 18 meses contra 33 meses dos pacientes com $RL < 0,2$ ($p < 0,001$). A sobrevida mediana dos pacientes reduziu à medida em que se elevou o ponto de corte da RL, sendo de 33 meses, 20 meses, 21 meses, 18 meses e 18 meses se $RL > 0,05$, $> 0,1$, $> 0,15$, $> 0,2$ e $> 0,3$, respectivamente. Na análise multivariada, os autores encontraram $RL > 0,2$ como fator de mau prognóstico independente. Segundo eles, a RL auxiliou na melhor definição prognóstica dentre os pacientes que apresentavam acometimento linfonodal (N+), correlacionando-se com variáveis patológicas mais agressivas, devendo ser considerada para a estratificação prognóstica dos doentes.(71)

Lee S.R. *et al.* (2014) estudaram 4 grupos distintos de pacientes divididos pela RL: 0; 0,01-0,2; 0,21-0,4 e $> 0,4$. Além de pior sobrevida, quanto maior o valor da RL, maiores foram os níveis de bilirrubina ($p = 0,039$), pior o estadiamento T ($p < 0,001$), maior o acometimento linfonodal ($p < 0,001$), menor o grau de diferenciação tumoral ($p < 0,001$) e mais frequente a invasão angiolinfática ($p < 0,001$). Na sua análise multivariada, a RL permaneceu como fator prognóstico independente para recidiva tumoral. Os autores sugeriram a utilização rotineira da RL, principalmente nos casos de uma linfadenectomia ruim ou uma avaliação histopatológica inadequada.(66)

Hurtuk *et al.* (2009) também estudaram a RL em grupos distintos: 0, $\leq 0,2$ e $\leq 0,4$. Os autores demonstraram um pior prognóstico à medida que se elevava o valor da RL. Os autores ainda acrescentaram que o número mínimo de linfonodos ressecados adequados para o cálculo adequado da razão de linfonodos seriam 10.(103)

Falconi *et al.* (2008), também analisaram múltiplos valores de corte para a RL (0; 0-0,2; 0,2-0,4 e $> 0,4$), concluindo que quanto mais elevada a RL, pior a sobrevida dos doentes.(101)

O valor de corte da $RL \geq 0,20$ também foi analisado em nosso estudo. Apesar deste valor mostrar-se significativo estatisticamente em nossas análises univariadas das sobrevidas livre de doença e global, ele mostrou-se com acurácia inferior, na análise da curva ROC, quando comparado com o valor de corte de 0,154.

Assim como ocorreu entre 2010 e 2015, tendo em vista as evidências acumuladas nos últimos anos com os estudos do papel da RL na definição do prognóstico dos pacientes com AAV, surgem autores sugerindo uma nova atualização do estadiamento TNM pela AJCC/UICC, que leve em consideração esta relação e não apenas o número de linfonodos acometidos. No trabalho de Zhang *et al.* (2022) a $RL \geq 0,1$ mostrou-se melhor do que o estadiamento clássico N proposto pela AJCC/UICC, em sua 8ª edição, como fator prognóstico. Pela primeira vez, os autores propuseram um novo sistema de estadiamento do acometimento linfonodal, baseado na RL, e não no número de linfonodos acometidos.(52)

Diferentes valores de referência da RL e seus resultados discrepantes de sobrevivência podem estar relacionados a múltiplos fatores como inclusão de tumores de origens topográfica e histológica distintas, diferenças nas características sociais e étnicas das populações estudadas, extensão e qualidade da linfadenectomia realizada, qualidade da análise anatomopatológica, diferentes períodos de seguimento pós-operatório dos doentes e utilização de protocolos de radioterapia e quimioterapia neoadjuvantes e adjuvantes distintos.

Cabe salientar algumas limitações do nosso estudo. Em primeiro lugar, o tamanho reduzido da nossa amostra, tendo em vista a raridade da doença e a dificuldade de se determinar o sítio correto de origem do tumor na região periampular. Em segundo lugar, sua realização em um único centro. Em terceiro lugar, seu desenho retrospectivo, com busca de dados em prontuários médicos e de blocos de parafina e laudos anatomopatológicos confeccionados há mais de uma década. Isto leva, inevitavelmente, à perda de dados. Em quarto lugar, a ausência de uniformidade da análise anatomopatológica das peças operatórias, principalmente até 2014, levando a identificação reduzida de linfonodos. Em quinto lugar, a falta de uniformização e informações sobre a realização ou não de tratamento quimioterápico adjuvante.

Apesar disso, nosso estudo foi capaz de demonstrar o comportamento biológico mais agressivo dos AAV do TPB, correlacionados em nossa população a tumores com estadiamento TNM (AJCC/UICC) mais avançados, graus de diferenciação tumoral mais desfavoráveis, com invasões angiolinfática e perineural mais frequentes, o que os diferencia clinicamente dos TI, com pior prognóstico e maior incidências de recidiva e óbito em 5 anos. Além disso, confirmamos a RL como fator independente de mau prognóstico, contribuindo, de forma inédita numa população brasileira, para a definição de um ponto de corte com a alta acurácia.

Novos estudos, multicêntricos e com tempo de acompanhamento mais longo, serão necessários para que tenhamos uma população maior estudada, que nos possibilite consolidar conclusões mais robustas a respeito dos fatores prognósticos e do manejo dos pacientes portadores de AAV.

6 CONCLUSÃO

O estadiamento T, o N, a presença de metástase linfonodal, a RL, as invasões angiolímfática e perineural, o grau de diferenciação tumoral e o tipo histológico estiveram significativamente associados ao prognóstico da doença na análise univariada ($p < 0,05$). Apenas a $RL \geq 0,154$ manteve-se como fator de mau prognóstico independente, após a análise multivariada, tanto para a recidiva tumoral quanto para o óbito.

Os parâmetros anatomopatológicos (T, invasão angiolímfática, estadiamento TNM e grau de diferenciação tumoral) correlacionaram-se com os tipos histológicos dos AAV na análise univariada. Na análise multivariada, os parâmetros T e invasão angiolímfática permaneceram como as principais variáveis capazes de diferenciar os tipos histológicos, fortemente associados ao TPB.

O valor de corte mais adequado da RL para a discriminação dos desfechos recidiva da doença e óbito, com os maiores valores de sensibilidade e especificidade, foi 0,154.

Os TPB apresentaram-se em estágios mais avançados da doença e os pacientes acometidos por eles experimentaram menor sobrevida livre de doença e sobrevida global em 5 anos.

7 REFERÊNCIAS

1. de Paiva Haddad LB, Patzina RA, Penteado S, Montagnini AL, da Cunha JE, Machado MC, et al. Lymph node involvement and not the histopathologic subtype is correlated with outcome after resection of adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *J Gastrointest Surg.* 2010;14(4):719-28.
2. Matsui S, Yamamoto Y, Sugiura T, Okamura Y, Ito T, Ashida R, et al. The Prognostic Relevance of the Number and Location of Positive Lymph Nodes for Ampulla of Vater Carcinoma. *World J Surg.* 2021;45(1):270-8.
3. Sabiston DC, Townsend CM. Sabiston textbook of surgery : the biological basis of modern surgical practice. 18th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2008. xxv, 2353 p. p.
4. Albores-Saavedra J, Schwartz AM, Batich K, Henson DE. Cancers of the ampulla of Vater: demographics, morphology, and survival based on 5,625 cases from the SEER program. *J Surg Oncol.* 2009;100(7):598-605.
5. Fischer HP, Zhou H. Pathogenesis of carcinoma of the papilla of Vater. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery.* 2004;11(5):301-9.
6. Zhou J, Zhang Q, Li P, Shan Y, Zhao D, Cai J. Prognostic relevance of number and ratio of metastatic lymph nodes in resected carcinoma of the ampulla of Vater. *Chin J Cancer Res.* 2013;25(6):735-42.
7. Miyakawa S, Ishihara S, Horiguchi A, Takada T, Miyazaki M, Nagakawa T. Biliary tract cancer treatment: 5,584 results from the Biliary Tract Cancer Statistics Registry from 1998 to 2004 in Japan. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery.* 2009;16(1):1-7.
8. Gardner ED, Gray DJ, O'Rahilly R. Anatomy : a regional study of human structure. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 1975. ix, 821 p. p.
9. Adsay V, Ohike N, Tajiri T, Kim GE, Krasinskas A, Balci S, et al. Ampullary region carcinomas: definition and site specific classification with delineation of four clinicopathologically and prognostically distinct subsets in an analysis of 249 cases. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(11):1592-608.
10. Albores-Saavedra J, Henson DE, Klimstra DS, Armed Forces Institute of P, Universities Associated for R, Education in Pathology I. Tumors of the gallbladder, extrahepatic bile ducts, and ampulla of Vater. Washington, D.C: Armed Forces Institute of Pathology : Available from the American Registry of Pathology, Armed Forces Institute of Pathology; 2000. 365 pages : illustrations (some color) p.
11. Kimura W, Futakawa N, Yamagata S, Wada Y, Kuroda A, Muto T, et al. Different clinicopathologic findings in two histologic types of carcinoma of papilla of Vater. *Jpn J Cancer Res.* 1994;85(2):161-6.
12. Kimura W, Futakawa N, Zhao B. Neoplastic diseases of the papilla of Vater. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery.* 2004;11(4):223-31.
13. Schirmacher P, Buchler MW. Ampullary adenocarcinoma - differentiation matters. *BMC cancer.* 2008;8:251.
14. Bronsert P, Kohler I, Werner M, Makowiec F, Kuesters S, Hoepfner J, et al. Intestinal-type of differentiation predicts favourable overall survival: confirmatory clinicopathological analysis of 198 periampullary adenocarcinomas of pancreatic, biliary, ampullary and duodenal origin. *BMC cancer.* 2013;13:428.
15. Westgaard A, Tafjord S, Farstad IN, Cvancarova M, Eide TJ, Mathisen O, et al. Pancreatobiliary versus intestinal histologic type of differentiation is an independent prognostic factor in resected periampullary adenocarcinoma. *BMC cancer.* 2008;8:170.

16. Roh YH, Kim YH, Lee HW, Kim SJ, Roh MS, Jeong JS, et al. The clinicopathologic and immunohistochemical characteristics of ampulla of Vater carcinoma: the intestinal type is associated with a better prognosis. *Hepatogastroenterology*. 2007;54(78):1641-4.
17. Resende V, Santos JP, Gomes RV, Vidigal PV, Pedrosa MS. Papillary neoplasias of the biliary tract. *Rev Col Bras Cir*. 2014;41(6):445-50.
18. Park S, Kim SW, Lee BL, Jung EJ, Kim WH. Expression of E-cadherin and beta-catenin in the adenoma-carcinoma sequence of ampulla of Vater cancer. *Hepatogastroenterology*. 2006;53(67):28-32.
19. Takashima M, Ueki T, Nagai E, Yao T, Yamaguchi K, Tanaka M, et al. Carcinoma of the ampulla of Vater associated with or without adenoma: a clinicopathologic analysis of 198 cases with reference to p53 and Ki-67 immunohistochemical expressions. *Mod Pathol*. 2000;13(12):1300-7.
20. Ohike N, Kim GE, Tajiri T, Krasinskas A, Basturk O, Coban I, et al. Intra-ampullary papillary-tubular neoplasm (IAPN): characterization of tumoral intraepithelial neoplasia occurring within the ampulla: a clinicopathologic analysis of 82 cases. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(12):1731-48.
21. Perysinakis I, Margaris I, Kouraklis G. Ampullary cancer--a separate clinical entity? *Histopathology*. 2014;64(6):759-68.
22. Yonezawa S, Goto M, Yamada N, Higashi M, Nomoto M. Expression profiles of MUC1, MUC2, and MUC4 mucins in human neoplasms and their relationship with biological behavior. *Proteomics*. 2008;8(16):3329-41.
23. Yonezawa S, Higashi M, Yamada N, Yokoyama S, Goto M. Significance of mucin expression in pancreatobiliary neoplasms. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010;17(2):108-24.
24. Kumari N, Prabha K, Singh RK, Baitha DK, Krishnani N. Intestinal and pancreatobiliary differentiation in periampullary carcinoma: the role of immunohistochemistry. *Human pathology*. 2013;44(10):2213-9.
25. Ang DC, Shia J, Tang LH, Katabi N, Klimstra DS. The utility of immunohistochemistry in subtyping adenocarcinoma of the ampulla of vater. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(10):1371-9.
26. Chang DK, Jamieson NB, Johns AL, Scarlett CJ, Pajic M, Chou A, et al. Histomolecular phenotypes and outcome in adenocarcinoma of the ampulla of vater. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(10):1348-56.
27. Kawabata Y, Tanaka T, Nishisaka T, Inao T, Nishi T, Yano S. Cytokeratin 20 (CK20) and apomucin 1 (MUC1) expression in ampullary carcinoma: Correlation with tumor progression and prognosis. *Diagnostic pathology*. 2010;5:75.
28. Moriya T, Kimura W, Hirai I, Takasu N, Mizutani M. Expression of MUC1 and MUC2 in ampullary cancer. *International journal of surgical pathology*. 2011;19(4):441-7.
29. Schueneman A, Goggins M, Ensor J, Saka B, Neishaboori N, Lee S, et al. Validation of histomolecular classification utilizing histological subtype, MUC1, and CDX2 for prognostication of resected ampullary adenocarcinoma. *British journal of cancer*. 2015;113(1):64-8.
30. Wang T, Liang YM, Hu P, Cheng YF. Mucins differently expressed in various ampullary adenocarcinomas. *Diagnostic pathology*. 2011;6:102.
31. Zhou H, Schaefer N, Wolff M, Fischer HP. Carcinoma of the ampulla of Vater: comparative histologic/immunohistochemical classification and follow-up. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(7):875-82.
32. Napoleon B, Gincul R, Ponchon T, Berthiller J, Escourrou J, Canard JM, et al. Endoscopic papillectomy for early ampullary tumors: long-term results from a large multicenter prospective study. *Endoscopy*. 2014;46(2):127-34.

33. Moon JH, Choi HJ, Lee YN. Current status of endoscopic papillectomy for ampullary tumors. *Gut Liver*. 2014;8(6):598-604.
34. Roggin KK, Yeh JJ, Ferrone CR, Riedel E, Gerdes H, Klimstra DS, et al. Limitations of ampullectomy in the treatment of nonfamilial ampullary neoplasms. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(12):971-80.
35. Brown KM, Tompkins AJ, Yong S, Aranha GV, Shoup M. Pancreaticoduodenectomy is curative in the majority of patients with node-negative ampullary cancer. *Arch Surg*. 2005;140(6):529-32; discussion 32-3.
36. Winter JM, Cameron JL, Olin K, Herman JM, de Jong MC, Hruban RH, et al. Clinicopathologic analysis of ampullary neoplasms in 450 patients: implications for surgical strategy and long-term prognosis. *J Gastrointest Surg*. 2010;14(2):379-87.
37. Yoon YS, Kim SW, Park SJ, Lee HS, Jang JY, Choi MG, et al. Clinicopathologic analysis of early ampullary cancers with a focus on the feasibility of ampullectomy. *Ann Surg*. 2005;242(1):92-100.
38. Showalter TN, Zhan T, Anne PR, Chervoneva I, Mitchell EP, Yeo CJ, et al. The influence of prognostic factors and adjuvant chemoradiation on survival after pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2011;15(8):1411-6.
39. Schiergens TS, Reu S, Neumann J, Renz BW, Niess H, Boeck S, et al. Histomorphologic and molecular phenotypes predict gemcitabine response and overall survival in adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *Surgery*. 2015;158(1):151-61.
40. Hatzaras I, George N, Muscarella P, Melvin WS, Ellison EC, Bloomston M. Predictors of survival in periampullary cancers following pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(4):991-7.
41. Jean M, Dua K. Tumors of the ampulla of Vater. *Curr Gastroenterol Rep*. 2003;5(2):171-5.
42. Qiao Q-L, Zhao Y-G, Ye M-L, Yang Y-M, Zhao J-X, Huang Y-T, et al. Carcinoma of the ampulla of Vater: factors influencing long-term survival of 127 patients with resection. *World J Surg*. 2007;31(1):137-43; discussion 44-6.
43. Ahn DH, Bekaii-Saab T. Ampullary cancer: an overview. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014:112-5.
44. Kim WS, Choi DW, Choi SH, Heo JS, You DD, Lee HG. Clinical significance of pathologic subtype in curatively resected ampulla of vater cancer. *J Surg Oncol*. 2012;105(3):266-72.
45. Berberat PO, Kunzli BM, Gulbinas A, Ramanauskas T, Kleeff J, Muller MW, et al. An audit of outcomes of a series of periampullary carcinomas. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(2):187-91.
46. Di Giorgio A, Alfieri S, Rotondi F, Prete F, Di Miceli D, Ridolfini MP, et al. Pancreatoduodenectomy for tumors of Vater's ampulla: report on 94 consecutive patients. *World J Surg*. 2005;29(4):513-8.
47. Tashiro K, Kuroki N, Einama T, Iwasaki T, Miyata Y, Aosasa S, et al. Prognostic significance of regional lymph node metastasis according to station in ampullary carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2020;27(10):712-20.
48. Colussi O, Voron T, Pozet A, Hammel P, Sauvanet A, Bachet JB, et al. Prognostic score for recurrence after Whipple's pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinomas; results of an AGEO retrospective multicenter cohort. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(4):520-6.
49. Carter JT, Grenert JP, Rubenstein L, Stewart L, Way LW. Tumors of the ampulla of vater: histopathologic classification and predictors of survival. *J Am Coll Surg*. 2008;207(2):210-8.

50. Sessa F, Furlan D, Zampatti C, Carnevali I, Franzi F, Capella C. Prognostic factors for ampullary adenocarcinomas: tumor stage, tumor histology, tumor location, immunohistochemistry and microsatellite instability. *Virchows Arch.* 2007;451(3):649-57.
51. da Silveira Santos JPL, Machado CJ, Junior EP, Rodrigues J, Vidigal PT, Resende V. Immunohistochemical Predictors for Intestinal and Pancreatobiliary Types of Adenocarcinoma of The Ampulla of Vater. *J Gastrointest Surg.* 2018;22(7):1171-8.
52. Zhang X, Sun C, Li Z, Wang T, Zhao L, Niu P, et al. Development and Validation of a New Lymph Node Ratio-Based Staging System for Ampullary Carcinoma After Curative Pancreaticoduodenectomy. *Front Oncol.* 2021;11:811595.
53. Saluja SS, Mishra PK, Kiran S, Shah HJ, Chandrasekar S, Nayeem M, et al. Impact of lymph node staging systems in predicting outcome in patients with ampullary cancer. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2020;24(4):484-95.
54. Pawlik TM, Gleisner AL, Cameron JL, Winter JM, Assumpcao L, Lillemoe KD, et al. Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Surgery.* 2007;141(5):610-8.
55. Sakata J, Shirai Y, Wakai T, Ajioka Y, Akazawa K, Hatakeyama K. Assessment of the nodal status in ampullary carcinoma: the number of positive lymph nodes versus the lymph node ratio. *World J Surg.* 2011;35(9):2118-24.
56. Pomianowska E, Westgaard A, Mathisen O, Clausen OP, Gladhaug IP. Prognostic relevance of number and ratio of metastatic lymph nodes in resected pancreatic, ampullary, and distal bile duct carcinomas. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(1):233-41.
57. Lee JH, Lee KG, Ha TK, Jun YJ, Paik SS, Park HK, et al. Pattern analysis of lymph node metastasis and the prognostic importance of number of metastatic nodes in ampullary adenocarcinoma. *Am Surg.* 2011;77(3):322-9.
58. Roland CL, Katz MH, Gonzalez GM, Pisters PW, Vauthey JN, Wolff RA, et al. A high positive lymph node ratio is associated with distant recurrence after surgical resection of ampullary carcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(11):2056-63.
59. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours.* 8th Edition. ed. Chichester, West Sussex: Wiley Blackwell; 2016.
60. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer.* 1950;3(1):32-5.
61. Balci S, Basturk O, Saka B, Bageci P, Postlewait LM, Tajiri T, et al. Substaging Nodal Status in Ampullary Carcinomas has Significant Prognostic Value: Proposed Revised Staging Based on an Analysis of 313 Well-Characterized Cases. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(13):4392-401.
62. Riall TS, Cameron JL, Lillemoe KD, Winter JM, Campbell KA, Hruban RH, et al. Resected periampullary adenocarcinoma: 5-year survivors and their 6- to 10-year follow-up. *Surgery.* 2006;140(5):764-72.
63. Williams JA, Cubilla A, Maclean BJ, Fortner JG. Twenty-two year experience with periampullary carcinoma at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Am J Surg.* 1979;138(5):662-5.
64. Cubilla AL, Fitzgerald PJ. Surgical pathology aspects of cancer of the ampulla-head-of-pancreas region. *Monogr Pathol.* 1980;21:67-81.
65. Shi HY, Wang SN, Lee KT. Temporal trends and volume-outcome associations in periampullary cancer patients: a propensity score-adjusted nationwide population-based study. *Am J Surg.* 2014;207(4):512-9.
66. Lee SR, Kim HO, Park YL, Shin JH. Lymph node ratio predicts local recurrence for periampullary tumours. *ANZ J Surg.* 2014;84(5):353-8.
67. Kim K, Chie EK, Jang JY, Kim SW, Han SW, Oh DY, et al. Prognostic Significance of Nodal Ratio in Patients Undergoing Adjuvant Chemoradiotherapy After Curative Resection for Ampullary Cancer. *Am J Clin Oncol.* 2016;39(4):346-9.

68. O'Connell JB, Maggard MA, Manunga J, Jr., Tomlinson JS, Reber HA, Ko CY, et al. Survival after resection of ampullary carcinoma: a national population-based study. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(7):1820-7.
69. Vilhordo DW, Gregorio C, Valentini DF, Jr., Edelweiss MIA, Uchoa DM, Osvaldt AB. Prognostic Factors of Long-term Survival Following Radical Resection for Ampullary Carcinoma. *J Gastrointest Cancer.* 2021;52(3):872-81.
70. Hsu CH, Chen TD, Tsai CY, Hsu JT, Yeh CN, Jan YY, et al. Prognostic Value of the Metastatic Lymph Node Ratio in Patients With Resectable Carcinoma of Ampulla of Vater. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(42):e1859.
71. Farid SG, Falk GA, Joyce D, Chalikhonda S, Walsh RM, Smith AM, et al. Prognostic value of the lymph node ratio after resection of periampullary carcinomas. *HPB (Oxford).* 2014;16(6):582-91.
72. Klempnauer J, Ridder GJ, Pichlmayr R. Prognostic factors after resection of ampullary carcinoma: multivariate survival analysis in comparison with ductal cancer of the pancreatic head. *Br J Surg.* 1995;82(12):1686-91.
73. Prenzel KL, Holscher AH, Drebber U, Bollschweiler E, Gutschow CA, Stippel DL, et al. Extracapsular lymph node spread as a negative prognostic factor of adenocarcinoma of the pancreas and cancer of the papilla of vater. *Pancreas.* 2014;43(1):64-8.
74. Doepker MP, Thompson ZJ, Centeno BA, Kim RD, Wong J, Hodul PJ. Clinicopathologic and survival analysis of resected ampullary adenocarcinoma. *J Surg Oncol.* 2016;114(2):170-5.
75. Kawabata Y, Ishikawa N, Moriyama I, Tajima Y. What is an adequate surgical management for pTis and pT1 early ampullary carcinoma? *Hepatogastroenterology.* 2014;61(129):12-7.
76. Song J, Liu H, Li Z, Yang C, Sun Y, Wang C. Long-term prognosis of surgical treatment for early ampullary cancers and implications for local ampullectomy. *BMC Surg.* 2015;15:32.
77. Amini A, Miura JT, Jayakrishnan TT, Johnston FM, Tsai S, Christians KK, et al. Is local resection adequate for T1 stage ampullary cancer? *HPB (Oxford).* 2015;17(1):66-71.
78. Sakata J, Shirai Y, Wakai T, Yokoyama N, Sakata E, Akazawa K, et al. Number of positive lymph nodes independently affects long-term survival after resection in patients with ampullary carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(3):346-51.
79. Howe JR, Klimstra DS, Moccia RD, Conlon KC, Brennan MF. Factors predictive of survival in ampullary carcinoma. *Ann Surg.* 1998;228(1):87-94.
80. Choi SB, Kim WB, Song TJ, Suh SO, Kim YC, Choi SY. Surgical outcomes and prognostic factors for ampulla of Vater cancer. *Scand J Surg.* 2011;100(2):92-8.
81. Lowe MC, Coban I, Adsay NV, Sarmiento JM, Chu CK, Staley CA, et al. Important prognostic factors in adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *Am Surg.* 2009;75(9):754-60; discussion 61.
82. Robert P-E, Leux C, Ouaisi M, Miguet M, Paye F, Merdrignac A, et al. Predictors of long-term survival following resection for ampullary carcinoma: a large retrospective French multicentric study. *Pancreas.* 2014;43(5):692-7.
83. Barauskas G, Gulbinas A, Pranys D, Dambrauskas Z, Pundzius J. Tumor-related factors and patient's age influence survival after resection for ampullary adenocarcinoma. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery.* 2008;15(4):423-8.
84. Roder JD, Schneider PM, Stein HJ, Siewert JR. 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(12):1693-6.
85. Heinrich S, Clavien P-A. Ampullary cancer. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010;26(3):280-5.

86. Kang HJ, Eo SH, Kim SC, Park KM, Lee YJ, Lee SK, et al. Increased number of metastatic lymph nodes in adenocarcinoma of the ampulla of Vater as a prognostic factor: a proposal of new nodal classification. *Surgery*. 2014;155(1):74-84.
87. Iqbal N, Lovegrove RE, Tilney HS, Abraham AT, Bhattacharya S, Tekkis PP, et al. A comparison of pancreaticoduodenectomy with extended pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of 1909 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(1):79-86.
88. Michalski CW, Kleeff J, Wente MN, Diener MK, Buchler MW, Friess H. Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2007;94(3):265-73.
89. Chen SC, Shyr YM, Chou SC, Wang SE. The role of lymph nodes in predicting the prognosis of ampullary carcinoma after curative resection. *World J Surg Oncol*. 2015;13:224.
90. Partelli S, Crippa S, Capelli P, Neri A, Bassi C, Zamboni G, et al. Adequacy of lymph node retrieval for ampullary cancer and its association with improved staging and survival. *World J Surg*. 2013;37(6):1397-404.
91. Nassour I, Christie A, Choti MA, Mansour JC, Minter RM, Polanco PM, et al. Determining the Adequate Examined Lymph Node Count in Resected Ampullary Adenocarcinoma-A National Cohort Study. *J Gastrointest Surg*. 2018;22(5):792-801.
92. Huang XT, Huang CS, Li JH, Xu QC, Yin XY. Use of Nodal Staging Score in Evaluating the Accuracy of Pathologic Nodal Status in Node-Negative Ampullary Carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2021;25(4):1001-9.
93. Agalar C, Aysal A, Unek T, Egeli T, Ozbilgin M, Akturk N, et al. The Role of Log Odds of Positive Lymph Nodes in Predicting the Survival after Resection for Ampullary Adenocarcinoma. *Pathol Oncol Res*. 2020;26(1):467-73.
94. Petrelli F, Borgonovo K, Barni S. The emerging issue of ratio of metastatic to resected lymph nodes in gastrointestinal cancers: an overview of literature. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(10):836-47.
95. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, Hanlon A, Mayer RJ, Macdonald JS, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(34):8706-12.
96. Sugimoto K, Sakamoto K, Tomiki Y, Goto M, Kotake K, Sugihara K. Proposal of new classification for stage III colon cancer based on the lymph node ratio: analysis of 4,172 patients from multi-institutional database in Japan. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(2):528-34.
97. Peschard F, Benoist S, Julie C, Beauchet A, Penna C, Rougier P, et al. The ratio of metastatic to examined lymph nodes is a powerful independent prognostic factor in rectal cancer. *Ann Surg*. 2008;248(6):1067-73.
98. Bhamidipati CM, Stukenborg GJ, Thomas CJ, Lau CL, Kozower BD, Jones DR. Pathologic lymph node ratio is a predictor of survival in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(5):1643-51.
99. Slidell MB, Chang DC, Cameron JL, Wolfgang C, Herman JM, Schulick RD, et al. Impact of total lymph node count and lymph node ratio on staging and survival after pancreatotomy for pancreatic adenocarcinoma: a large, population-based analysis. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(1):165-74.
100. House MG, Gonen M, Jarnagin WR, D'Angelica M, DeMatteo RP, Fong Y, et al. Prognostic significance of pathologic nodal status in patients with resected pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(11):1549-55.
101. Falconi M, Crippa S, Dominguez I, Barugola G, Capelli P, Marcucci S, et al. Prognostic relevance of lymph node ratio and number of resected nodes after curative resection of ampulla of Vater carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(11):3178-86.

102. Sierzega M, Nowak K, Kulig J, Matyja A, Nowak W, Popiela T. Lymph node involvement in ampullary cancer: the importance of the number, ratio, and location of metastatic nodes. *J Surg Oncol.* 2009;100(1):19-24.
103. Hurtuk MG, Hughes C, Shoup M, Aranha GV. Does lymph node ratio impact survival in resected periampullary malignancies? *Am J Surg.* 2009;197(3):348-52.
104. Kwon J, Kim K, Chie EK, Kim BH, Jang JY, Kim SW, et al. Prognostic relevance of lymph node status for patients with ampullary adenocarcinoma after radical resection followed by adjuvant treatment. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(9):1690-6.
105. Zhao XQ, Dong JH, Zhang WZ, Liu Z. Prognosis of ampullary cancer based on immunohistochemical type and expression of osteopontin. *Diagnostic pathology.* 2011;6:98.
106. Mayhew D, Mendonca V, Murthy BVS. A review of ASA physical status - historical perspectives and modern developments. *Anaesthesia.* 2019;74(3):373-9.
107. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205-13.

8 APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nº Registro COEP: _____

O senhor (a) está sendo convidado (a) a participar, como voluntário, em uma pesquisa de título: EXPRESSÃO DE EPCAM, MUC 1, MUC 2, MUC 5A E CDX2 EM CARCINOMAS PERIAMPULARES. O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que está sendo realizada. Sua colaboração neste estudo é muito importante, mas a decisão de participar deve ser sua. Para tanto, leia com cuidado as informações abaixo e não se apresse em decidir. Se não concordar em participar ou quiser desistir em qualquer momento, isso não lhe causará nenhum prejuízo. Se o senhor (a) concordar em participar basta preencher os seus dados e assinar a declaração concordando com a pesquisa. Se o senhor (a) tiver alguma dúvida pode esclarecê-la com o responsável da pesquisa. Obrigado (a).

Objetivo do estudo

Este projeto está sendo proposto porque há poucos estudos no Brasil sobre as bases moleculares dos cânceres periampulares e sua relação com fatores presentes no dia a dia, ao longo da vida. O objetivo desse trabalho é o de estudar o papel de algumas proteínas relacionados a estes cânceres e, assim, tentar descobrir novos tratamentos que possam propiciar um melhor controle da doença.

Procedimentos

Todos os indivíduos que assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido têm neoplasia já diagnosticada. Não serão administrados aos pacientes quaisquer medicamentos ou testes diagnósticos. O único inconveniente aos quais os pacientes serão submetidos será a coleta de sangue total (10 ml) . O desconforto associado à coleta de sangue é o habitual de um exame de sangue de rotina. A coleta será realizada com material

estéril, descartável e por pessoas treinadas. O material colhido será devidamente etiquetado e utilizado somente para os propósitos dessa pesquisa, não havendo quaisquer custos para o paciente. As informações obtidas serão objeto de estrita confidencialidade e não envolvem custos ou pagamento de qualquer espécie.

Será coletado também fragmento do tumor obtido por biópsia à partir do material coletado em cirurgia, proposta com fins terapêuticos ou diagnósticos pela equipe médica do Grupo de Fígado, Vias biliares, Pâncreas e Baço do Instituto Alfa de Gastroenterologia da Universidade Federal de Minas Gerais. Este procedimento portanto não traz riscos adicionais aos pacientes.

Confidencialidade

Todos os dados dessa pesquisa serão mantidos em sigilo e apenas a equipe de pesquisadores terá acesso a eles. Cada participante receberá um código garantindo confidencialidade de sua identidade. Caso o (a) senhor (a) queira, terá acesso aos resultados individuais.

Benefícios e riscos

Esta pesquisa não oferece risco adicionais ao participante, porém existe o desconforto inerente à própria coleta de sangue como, por exemplo, dor e formação de pequeno hematoma no local da punção. Além disso, terá o desconforto de ler e conceder ou não sua permissão para participar desta pesquisa, que é sem benefício individual direto, mas as informações obtidas nos auxiliarão a melhor compreender os mecanismos envolvidos no desenvolvimento de tumores periampulares.

Não haverá qualquer tipo de despesa ao paciente, no que tange a materiais ou testes. Ao assinar esse termo de consentimento o senhor (a) não está abrindo mão de seus direitos legais.

Através deste documento fica assegurado o direito ao Sr(a)
_____ que terá

todos os esclarecimentos relativos à pesquisa, garantidos, incluindo os métodos utilizados. A partir do momento que o participante da pesquisa não desejar mais fazer parte da pesquisa, reservo-lhe o direito de retirar o seu consentimento, livre de sofrer qualquer penalidade ou dano, quaisquer que sejam. Se no transcorrer da pesquisa tiver alguma dúvida, ou por qualquer outro motivo necessitar de orientações, poderá procurar um dos pesquisadores, Dra Vivian Resende tel. 92637000 (UFMG), ou se houver dúvidas em relação aos aspectos éticos, o Comitê de Ética (COEP) poderá ser contactado no seguinte endereço e telefone: Av. Antônio Carlos, 6627 – Unidade administrativa II, 2º andar/ Campus Pampulha- UFMG Tel: (31)34094592/ E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Eu, _____, paciente voluntário, dou consentimento livre e esclarecido, para que se façam os testes necessários a esta pesquisa e posterior uso e publicação dos dados nos relatórios finais e conclusivos, a fim de que estes sirvam para beneficiar a ciência e a humanidade.

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.

Belo Horizonte, ____ de _____ de 20 ____

Assinatura do participante

Assinatura de testemunha

APÊNDICE B – Rotinas da análise imunohistoquímica dos adenocarcinomas da ampola de Vater. (51)

As lâminas coradas em HE servem como parâmetro para selecionar o bloco de parafina mais adequado para a imunohistoquímica (IHQ), sendo escolhido aquele que contém uma área representativa adequada do tumor. A partir do bloco de parafina selecionado, novos cortes de 4µm de espessura são obtidos e colocados em lâminas previamente carregadas, utilizando-se o método de silanização.

O processo de desparafinização é realizado em duas etapas, uma quente e outra em temperatura ambiente. Na primeira etapa, as lâminas são mantidas a 60°C em uma estufa por 12 horas. Na segunda etapa, em temperatura ambiente, elas recebem dois banhos de xilol de 10 minutos cada. Em seguida, elas são reidratadas com três banhos em solução de álcool etílico de concentrações decrescentes: absoluto, 70% e 50%, respectivamente. Por fim, elas são lavadas por 3 minutos em água corrente.

No processo de reativação ou recuperação antigênica, as lâminas são levadas a um aparelho do tipo *Steamer* (Cuisinart® Turbo *Connection Steamer*), mergulhadas em solução de citrato pH 6,0, sob uma temperatura de 98°C, durante 20 minutos. Após resfriadas em temperatura ambiente por outros 20 minutos, elas são lavadas com uma solução tampão TRIS/EDTA pH 9,0.

Para o bloqueio da peroxidase endógena, as lâminas são imersas em solução de peridol (1mL de peróxido de hidrogênio a 30% para cada 9mL de água destilada) por 10 minutos. A seguir, elas são lavadas com tampão TRIS. Segue-se com o bloqueio das proteínas. Logo após, são adicionados os anticorpos primários às lâminas que são, então, incubadas em câmara úmida, sob temperatura ambiente, por 24 horas.

Após a incubação na câmara úmida por um dia, as lâminas são lavadas mais 3 vezes com a solução TRIS e adiciona-se a solução de complemento, com reagente facilitador do conjugado enzimático polímero peroxidase, por 20 minutos. Após outros três banhos com a solução TRIS, adiciona-se a solução do conjugado enzimático por 30 minutos em câmara úmida, sob temperatura ambiente.

Lava-se outras três vezes as lâminas com a solução TRIS e adiciona-se o cromógeno (diaminobenzidina (DAB) a 60% em solução salina tamponada com fosfato (PBS) + 1,5mL de peróxido de hidrogênio a 20 volumes), deixando-o reagir por 10 minutos.

Após outra lavagem da lâmina com a solução TRIS, realiza-se a contracoloração com hematoxilina. As lâminas são lavadas novamente com água corrente por 5 minutos, embebidas

em álcool etílico com concentrações progressivamente maiores - 50%, 70% e absoluto, respectivamente – e em xilol. Em seguida, os cortes são recobertos por lamínula contendo meio transparente de montagem *Entellan*.

A análise das lâminas é realizada por patologista. Para a análise da mucina (MUC5AC) e das citoqueratinas (CK7 e CK20) a expressão considerada é citoplasmática, já para o fator de transcrição (CDX2) é nuclear. A interpretação é semiquantitativa, considerando-se positivos os tumores que revelam positividade para os marcadores imunohistoquímicos em área maior ou igual a 10%.

9 ANEXOS

ANEXO A - Classificação dos tumores da ampola de Vater (AJCC/UICC, 8ª edição, 2016)(59).

T0	Carcinoma <i>in situ</i>
T1a	Tumor limitado à ampola de Vater ou ao esfíncter de Oddi
T1b	Tumor invade além do esfíncter de Oddi (invasão periesfíncteriana) e/ou até a submucosa duodenal
T2	Tumor invade a muscular própria do duodeno
T3a	Tumor invade o pâncreas ($\leq 0,5$ cm)
T3b	Tumor invade o pâncreas ($> 0,5$ cm) ou estende-se no tecido peripancreático ou serosa duodenal, mas sem envolver o tronco celíaco e a artéria mesentérica superior
T4	Tumor invade o tronco celíaco ou a artéria mesentérica superior ou a artéria hepática comum
N0	Sem acometimento linfonodal
N1	1-3 linfonodos regionais acometidos
N2	≥ 4 linfonodos regionais acometidos
M0	Sem metástases à distância
M1	Presença de metástase à distância

Estádio 0	TisN0M0
Estádio Ia	T1a N0 M0
Estádio Ib	T1b ou T2 N0 M0
Estádio IIa	T3a N0 M0
Estádio IIb	T3b N0 M0
Estádio IIIa	T1a ou T1b ou T2 ou T3 N1 M0
Estádio IIIb	Qualquer T N2 M0 T4 qualquer N M0

Estádio IV

M1

AENXO B – Ofício de aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 23377113.1.0000.5149

Interessado(a): Profa. Vivian Resende
Departamento de Cirurgia
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 07 de janeiro de 2014, o projeto de pesquisa intitulado "**Expressão de EPCAM, MUC 1, MUC 2, MUC5AC e CDX2 em carcinomas periampulares**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO C – Classificação de risco cirúrgico da Associação Americana de Anestesiologia (ASA).(106)

Classe I	Paciente saudável.
Classe II	Doença sistêmica moderada, controlada (hipertensão arterial, diabetes, por exemplo).
Classe III	Doença sistêmica grave ou moderada não controlada, não ameaçadora da vida.
Classe IV	Doença sistêmica grave ameaçadora da vida.
Classe V	Paciente moribundo, <i>in extremis</i> .
Classe VI	Morte encefálica.

ANEXO D – Classificação de Clavien-Dindo.(107)

Grau I	Qualquer desvio do curso pós-operatório normal sem a necessidade de tratamento farmacológico ou reintervenções. Regimes terapêuticos permitidos neste grau: antieméticos, analgésicos, diuréticos, eletrólitos, fisioterapia, drenagem de ferida operatória à beira do leito.
Grau II	Necessidade de tratamentos farmacológicos, além dos permitidos no Grau I, como transfusões sanguíneas ou terapia nutricional parenteral, por exemplo.
Grau III	Requer reintervenção cirúrgica, endoscópica ou radiológica.
IIIA	Reintervenção sem anestesia geral.
IIIB	Reintervenção com anestesia geral.
Grau IV	Complicações ameaçadoras da vida com necessidade de terapia intensiva
IVA	Disfunção de um órgão ou sistema
IVB	Disfunção de dois ou mais órgãos ou sistemas
Grau V	Óbito