

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Carcinoma de células en anillo de sello de la ampolla de Vater

Aurora Burgos García^{a,*}, Eduardo Martín Arranz^a, Rafael Rey Sanz^a,
Eva Marín Serrano^a, María Dolores Martín Arranz^a, Paloma González Sanz-Agero^a,
Elena Collantes Bellido^b, José Juan Pozo Kreilinger^b, Luis Asensio Prianes^c,
Luis Alberto Mata Juberías^c, Juan Pedro Pérez Robledo^c,
José Manuel Suárez Parga^a y José María Segura Cabral^a

^a Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^c Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Recibido el 9 de octubre de 2010; aceptado el 19 de diciembre de 2010

Disponible en Internet el 3 de marzo de 2011

PALABRAS CLAVE

Ampolla de Vater;
Carcinoma;
Células en anillo de
sello;
Neoplasia

KEYWORDS

Ampulla of Vater;
Carcinoma;
Signet ring cell;
Neoplasm

Resumen

Introducción: El carcinoma de células en anillo de sello de la ampolla de Vater es una entidad infrecuente, con menos de 20 casos descritos en la literatura. El objetivo de este artículo es presentar dos pacientes con esta patología y realizar una revisión de los estudios previos.

Observación clínica: Los dos pacientes ingresaron por ictericia obstructiva. En la ecografía y la tomografía computarizada abdominales se apreció una dilatación de la vía biliar intra y extra-hepática. En la duodenoscopia, se visualizó una masa excrecente de la ampolla de Vater que, histológicamente, presentaba células con características típicas de células en anillo de sello. Se realizaron una duodenopancreatectomía céfalica con linfadenectomía y una pancreatectomía total respectivamente.

Discusión: El carcinoma de células en anillo de sello de la ampolla de Vater ha sido descrito únicamente en casos aislados en la literatura. Por este motivo, sus características clínicopatológicas y su pronóstico aún no están bien definidos.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Signet ring cell carcinoma of the ampulla of Vater

Abstract

Introduction: Signet ring cell carcinoma of the ampulla of Vater is a rare entity and less than 20 cases have been described in the literature. We report the cases of two patients with this disease and provide a literature review of previous studies.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: burgos.aurora@gmail.com (A. Burgos García).

Case report: We describe two patients with obstructive jaundice. Abdominal ultrasonography and abdominal computed tomography showed dilatation of the intrahepatic and common bile duct. Duodenoscopy indicated a protruding mass on the ampulla of Vater. Histopathological examination showed round cells and their nuclei were located on one side with prominent signet-ring features. One patient underwent a cephalic pancreatoduodenectomy with lymphadenectomy and the other a total pancreatectomy.

Discussion: Signet ring cell carcinoma of the ampulla of Vater has only been described in isolated cases in the literature. Therefore, the clinicopathological features and prognosis of this disease have not yet been well defined.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los tumores de la ampolla de Vater son infrecuentes. Histológicamente, el carcinoma de células en anillo de sello (CCAS) en esta localización es una variante poco común. Fue descrito por primera vez por Sekoguchi¹ en 1979 y menos de 20 casos han sido comunicados posteriormente. Presentamos dos pacientes con esta patología.

Observación clínica

Caso clínico n° 1

El primer paciente, de 73 años, presentaba como antecedentes una diabetes mellitus tipo 2, una dislipemia y un linfoma no hodgkiniano folicular grado I en remisión. Seis meses antes del ingreso se realizó una colonoscopia donde se extirpó un pólipo adenomatoso en sigma pero no existían antecedentes personales ni familiares de poliposis adenomatosa familiar ni cáncer colorrectal hereditario no polipósico.

Ingresó por epigastralgia, anorexia y pérdida de 3 kg de peso en el último mes. En la exploración física presentaba

ictericia cutáneo-mucosa y el abdomen era doloroso con signo de Murphy negativo. En la analítica destacaba una elevación de transaminasas y de enzimas de colestasis: aminotransferasa glutámico oxalacética (GOT) de 177 U/ml, aminotransferasa glutámico pirúvica (GPT) de 280 U/ml, gammaglutamil transpeptidasa (GGT) de 1.082 U/ml, fosfatasa alcalina (FA) de 265 U/ml y bilirrubina de 5,8 mg/dl. Los marcadores tumorales no se encontraban alterados: antígeno carcinoembrionario (CEA) de 4,96 y antígeno carbohidrato 19-9 (CA 19-9) de 17,49. Tanto la ecografía como la tomografía computarizada (TC) abdominales mostraban una distensión de la vesícula biliar y una dilatación de la vía biliar intra y extrahepática de hasta 17 mm en su porción más distal. En la colangiopancreatografía endoscópica (CPRE) se apreció una papila muy aumentada de tamaño con una mucosa nodular y ulcerada de la que se tomaron biopsias (fig. 1). Se confirmó la dilatación de la vía biliar (fig. 2) por lo que se colocó una prótesis biliar plástica para su drenaje, sin visualizar salida de barro o cálculos. La anatomía patológica mostró una proliferación de células redondas con citoplasma claro débilmente eosinófilo e intensamente "ácido periódico de Schiff" (PAS) positivo y con núcleos excéntricos rechazados a la periferia, informándose por tanto como adenocarcinoma tipo células en anillo de sello (fig. 3). Dado

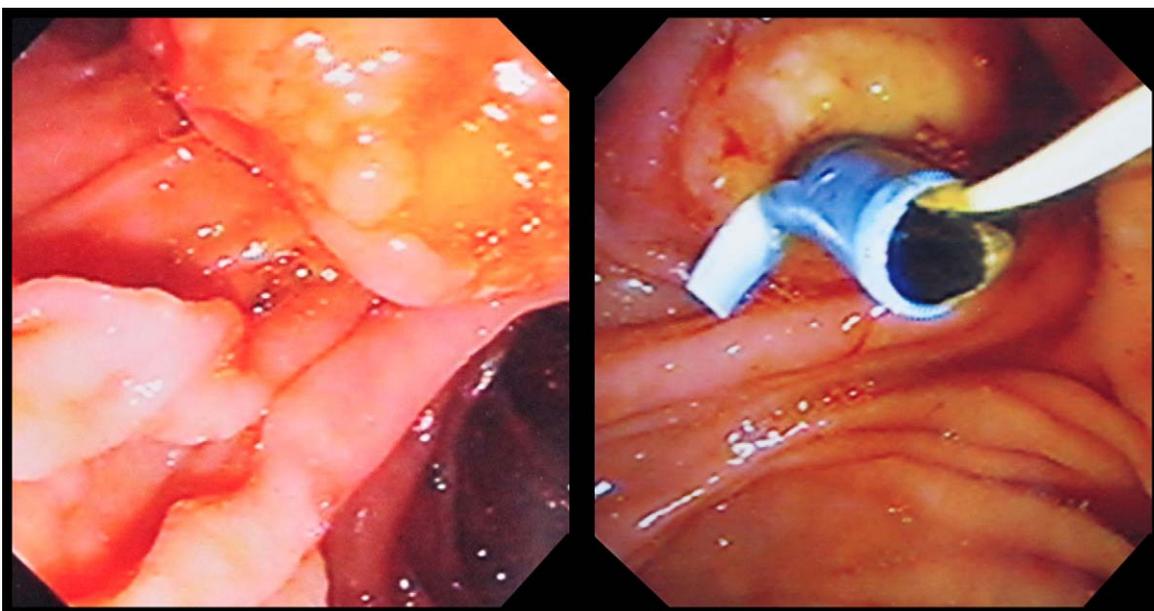


Figura 1 Colangiopancreatografía endoscópica.



Figura 2 Dilatación de la vía biliar.

que los adenocarcinomas de células en anillo de sello son poco frecuentes en esta localización, se descartó que el tumor fuera primario de estómago o colon mediante una gastroscopia y una colonoscopia, respectivamente.

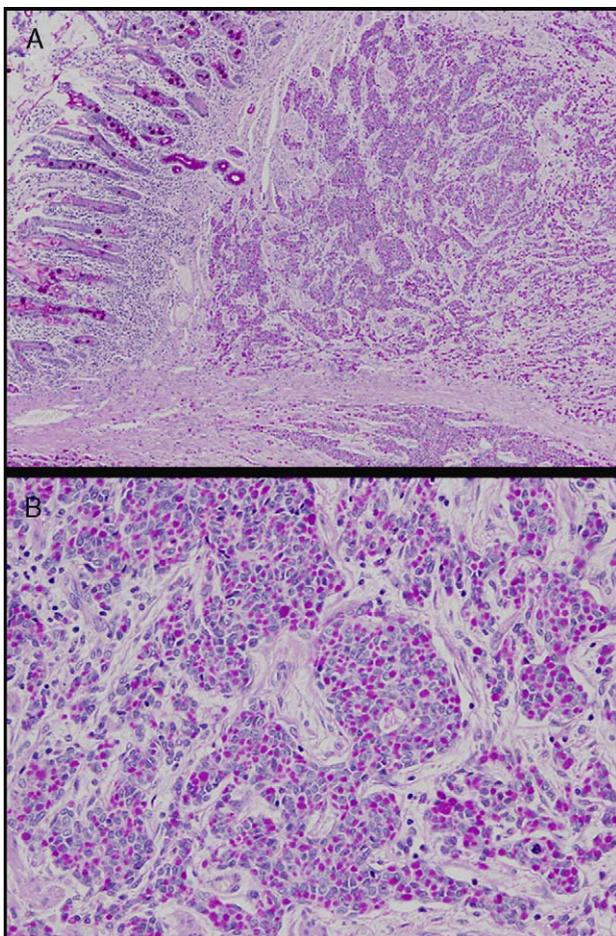


Figura 3 Anatomía patológica (x4 y x 20 aumentos): células en anillo de sello.

Se realizó una duodenopancreatectomía cefálica con una anastomosis hepático-yeyunal y una linfadenectomía. Macroscópicamente, la pieza tumoral midió 21 x 15 mm. La histología confirmó un adenocarcinoma en células de anillo de sello con infiltración de la pared y la mucosa duodenal, con metástasis en 6 de los 11 ganglios resecados del tejido fibroadiposo peripancreático y bordes quirúrgicos libres de infiltración tumoral (pT2pN1M0, estadio IIB). Se resecó un segmento gástrico que mostró gastritis crónica atrófica moderada con metaplasia enteroide focal y ausencia de displasia epitelial. Se inició tratamiento adyuvante con gemcitabina.

Caso clínico nº2

El segundo paciente, de 74 años, era hipertenso, diabético y había sido intervenido de un cáncer vesical. Acudió por ictericia, coluria y prurito asociados a febrícula sin dolor abdominal. La exploración física mostraba una ictericia cutáneo-mucosa. Analíticamente, presentaba una leucocitosis (22.100 /mm³) con neutrofilia (86%), trombocitosis (612.000 /mm³), elevación discreta de enzimas de citolisis (GOT de 55 U/ml, GPT de 90 U/ml) y de colestasis (GGT de 335 U/ml, FA de 275 U/ml y bilirrubina de 4,2 mg/dl) con marcadores tumorales negativos (CEA de 1,4 y CA 19-9 de 22). Tras realizar una ecografía abdominal, donde se observaba una dilatación de la vía biliar intrahepática y extrahepática de hasta 1 cm, se realizó una CPRE que mostró una papila ulcerada de aspecto tumoral cuyas biopsias demostraron un adenocarcinoma con células en anillo de sello. En una TC abdominal posterior se describían hallazgos compatibles con una pancreatitis crónica. Se llevó a cabo tratamiento quirúrgico donde se visualizó afectación macroscópica tumoral del páncreas y signos de pancreatitis crónica por lo que se decidió una pancreatomectomía total con resección de bazo, duodeno, primera asa yeyunal, vesícula biliar, colédoco y antro gástrico, realizando una reconstrucción biliar mediante una hepaticoyeyunostomía. En la histología se describió un adenocarcinoma mucosecretor moderadamente diferenciado de la ampolla de Vater que infiltraba la pared duodenal y focalmente el tejido pancreático subyacente con ganglios libres de infiltración tumoral (pT3pN0pMx). Se desestimó tratamiento adyuvante oncológico.

Discusión

Los tumores de la ampolla de Vater se definen como aquéllos que ocupan el complejo ampular distal a la bifurcación del conducto biliar común y el conducto pancreático. Son relativamente infrecuentes, comprendiendo entre el 15 y el 37% del total de los tumores pancreatoduodenales resecados y el 0,2% de los tumores pancreatoduodenales identificados en autopsias². La incidencia de los tumores ampulares o ampulomas es entre 200 y 300 veces superior en pacientes con síndromes hereditarios polipósicos, como la poliposis adenomatosa familiar, y síndromes hereditarios no polipósicos, como el síndrome de Lynch, con respecto a la población general³, circunstancia que no se produjo en ninguno de los dos casos comentados. La edad media al diagnóstico es de 60-70 años en los tumores esporádicos y algo menor

Tabla 1 Casos publicados de carcinoma de células en anillo de sello de la ampolla de Vater

Estudio	Edad (años)	Sexo	Estadio TNM	Procedimiento	Evolución
Gardner et al, 1990	69	Mujer	T3N0M0Estadio IIA	Duodenopancreatectomía	Desconocido
Tseng et al, 2002	47	Varón	T3N0M0Estadio IIA	Duodenopancreatectomía	Supervivencia 6 meses
Hara et al, 2002	68	Varón	T2N0M0Estadio IB	Duodenopancreatectomía	Supervivencia 10 meses
Nabeshima et al, 2003	49	Varón	T3NxM1 Estadio IV	Ninguno	Exitus 12 meses
Eriguchi et al, 2003	83	Varón	T3N0M0Estadio IIA	Duodenopancreatectomía	Supervivencia 18 meses
Ramia et al, 2004	67	Mujer	T2N0M0Estadio IB	Duodenopancreatectomía	Supervivencia 12 meses
Fang et al, 2004	53	Varón	T2N0M0Estadio IB	Duodenopancreatectomía	Supervivencia 25 meses
Li et al, 2004	56	Mujer	T2N1M0Estadio IIB	Duodenopancreatectomía	Supervivencia 12 meses
Purohit et al, 2005	32	Mujer	TxNxM1 Estadio IV	Ninguno	Desconocido
Bloomstone et al, 2006	58	Mujer	T2N0M0Estadio IB	Duodenopancreatectomía	Supervivencia 134 meses
Akatsu et al, 2007	43	Mujer	T2N0M0Estadio IB	Duodenopancreatectomía	Supervivencia 90 meses
Gao et al, 2009	38	Mujer	T3N0M0Estadio IIA	Duodenopancreatectomía	Supervivencia 6 meses
Ishibashi et al, 2009	59	Varón	T3N0M0Estadio IIA	Duodenopancreatectomía	Exitus 18 meses
Caso actual (1)	73	Varón	T2N1M0Estadio IIB	Duodenopancreatectomía	Supervivencia >14 meses
Caso actual (2)	74	Varón	T3N0MxEstadio IIA	Pancreatectomía total	Supervivencia >3meses

en los síndromes hereditarios, debido en parte a los programas de vigilancia endoscópica³. La histología de las neoplasias ampulares primarias recuerda más a los adenomas y adenocarcinomas intestinales que a los tumores de origen biliopancreático. En un estudio de 170 carcinomas ampulares, los subtipos histológicos más frecuentes fueron: intestinal (47%), pancreatobiliar (24%), adenocarcinoma pobremente diferenciado (13%), intestinal mucinoso (8%) y papilar invasivo (5%)⁴. Se considera que la mayoría de los tumores ampulares se originan por la secuencia adenoma-carcinoma de modo similar al cáncer de colon. A favor de esta teoría se encuentra que los pacientes con una poliposis adenomatosa familiar tienen una incidencia elevada de ambos tumores (ampular y cólico)³ y que existe una elevada incidencia de mutaciones k-ras en la carcinogénesis de los tumores ampulares (37%) similar a los tumores de colon⁵.

Por otro lado, el CCAS se define por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un tipo o variante especial del adenocarcinoma gastrointestinal donde la mucina intracelular desplaza los núcleos de las células tumorales a su periferia. Su localización más frecuente (90% de los casos) es el estómago, donde representa entre un 15 y un 30% del total de los tumores gástricos⁶. También ha sido identificado de forma menos habitual en la mama, la vesícula biliar, el páncreas, la vejiga urinaria y el colon (1% de los casos)^{6,7}.

El CCAS de la ampolla de Vater es todavía menos común. Fue descrito por primera vez por Sekoguchi¹ y, actualmente, hay menos de 20 casos referidos en la literatura (tabla 1)⁸⁻¹⁹. La edad media al diagnóstico de los casos precedentes es de 55,5 años (rango 32-83años) unos 15 años por encima de la edad media del CCAS gástrico y similar a la edad media del CCAS del intestino delgado y menor que la de los ampulomas en general³. Nuestros pacientes presentaron la enfermedad con una edad 18 y 19 años superiores a la media, respectivamente. No parece existir diferencias según el sexo de los pacientes.

El origen del desarrollo de un CCAS en la ampolla de Vater es controvertido. Existen dos teorías. La primera de ellas indica que el tumor puede originarse a partir de mucosa gástrica heterotópica, ya que el CCAS es un tumor común

en el epitelio gástrico²⁰. De hecho, algunos autores han descrito mucosa gástrica adyacente a la ampolla de Vater^{8,13}. La segunda teoría sugiere que la lesión puede formarse a partir de áreas epiteliales de bulbo duodenal que han desarrollado una metaplasia gástrica como respuesta a la agresión ácida, lo cual se aprecia sobre todo en pacientes ulcerosos²¹. Nuestro primer paciente presentó en la mucosa gástrica hallazgos compatibles con metaplasia enteroide pero no se identificó ningún foco de mucosa gástrica heterotópica en el epitelio del intestino delgado. Tampoco, en ninguno de los dos casos, se referían antecedentes de úlcera péptica.

Histológicamente, un CCAS de la ampolla de Vater puede ser difícil de diferenciar con un tumor neuroendocrino. En este contexto, Gardner et al describieron un tumor mixto con una gran población de células neuroendocrinas⁸. Por el contrario, Arnal et al comentaron un tumor formado estrictamente por células en anillo de sello²².

El diagnóstico de sospecha se establece mediante una técnica de imagen (ecografía abdominal, colangiografía resonancia magnética, TC o ultrasonografía endoscópica)¹⁸ y debe confirmarse histológicamente, habitualmente mediante biopsias en una duodenoscopia. En ocasiones, es precisa la colocación de una prótesis de drenaje biliar durante la realización de una CPRE.

El tratamiento de elección de los tumores ampulares, incluyendo el CCAS, es quirúrgico, generalmente mediante una duodenopancreatectomía cefálica o intervención de Whipple, salvo en los estadios avanzados en los que puede desestimarse la misma. Clásicamente, la intervención de Whipple representa una alta morbilidad. Sin embargo, y gracias a una mejor técnica quirúrgica, mejores cuidados postoperatorios y mayor subespecialización de los cirujanos, actualmente se estima que la mortalidad perioperatoria (primeros 30 días) oscila entre un 0 y un 5%, y la morbilidad perioperatoria entre un 20 y un 40%²³ siendo la fístula pancreática, la neumonía, la infección intraabdominal, la fuga anastomótica y el vaciamiento gástrico retardado las complicaciones más habituales²⁴. En los estadios iniciales, algunos autores recomiendan realizar la duodenopancreatectomía con preservación pilórica porque evita complicaciones postoperatorias^{10,12,25}. Sin embargo,

no parecen existir diferencias en la supervivencia en las intervenciones con y sin preservación pilórica; de hecho, algunas series han mostrado una incidencia mayor de vaciamiento gástrico retardado en los pacientes con preservación pilórica. La ampulectomía o resección local puede ser una alternativa a la duodenopancreatectomía en pacientes seleccionados con alto riesgo quirúrgico o que presentan lesiones de pequeño tamaño (hasta 6 mm) sin afectación ganglionar. En los casos descritos previamente en la literatura y en el primero de los presentados, todos los pacientes, salvo aquellos con metástasis a distancia, fueron sometidos a una duodenopancreatectomía. Nuestro segundo paciente fue sometido a una pancreatectomía total por sospecha de una pancreatitis crónica y afectación tumoral de la glándula pancreática.

Actualmente, no existe un tratamiento adyuvante establecido. Se han utilizado el 5-fluoracilo y la leucovorina con mejoría de la supervivencia con una buena calidad de vida¹¹. En la enfermedad avanzada, existe un ensayo con gemcitabina con y sin cisplatino aunque estos pacientes representan una minoría²⁶. En un trabajo previo de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) en el 2009 hubo una supervivencia superior a la combinación de ambos frente a la gemcitabina sola.

El pronóstico varía en función del grado de la dediferenciación y el estadio tumoral. En términos generales, el CCAS tiene peor pronóstico que otro tipo de neoplasias; el pronóstico del CCAS de la ampolla de Vater es desconocido, debido a los pocos casos existentes en la literatura, aunque, por el momento, la supervivencia parece algo mayor que en otras localizaciones gastrointestinales, quizá debido a un diagnóstico precoz. La comparativa entre los ampulomas en general frente a los ampulomas con CCAS es difícil de establecer por el mismo motivo. En los tumores de la ampolla de Vater en conjunto, y según la clasificación de *Cancer Staging Manual* (AJCC), se estima una supervivencia a los 5 años estratificada por estadios del: 84% en el estadio I, 70% en el estadio II, 27% en el estadio III y del 0% en el estadio IV²⁴. De los casos comunicados hasta el momento de CCAS de la ampolla de Vater, la mayoría se han diagnosticado en un estadio tumoral inicial: 5 casos T2N0M0 (IB), 6 casos T3N0M0 (IIA)-donde incluimos a nuestro segundo paciente-, 2 casos T2N1M0 (IIB)-donde incluimos a nuestro primer paciente- y 2 casos con diseminación metastásica TxNxM1 (IV). Siete de ellos afectaban al páncreas (incluyendo nuestro segundo paciente) y siete invadían la pared duodenal. En dos casos, incluyendo el primero de los referidos, existió afectación ganglionar sin metástasis a distancia y, también en dos pacientes, se comprobó metástasis a distancia. Únicamente disponemos de 11 pacientes con supervivencia conocida, siendo superior a 5 años solo en un 20% de los pacientes en el estadio I. La mayor supervivencia recogida en este grupo hasta el estudio actual es en el caso de Bloomstone¹⁷ (134 meses), coincidiendo con un estadio tumoral menos avanzado (T2N0M0) y la menor en el caso de Nabeshima¹¹ (6 meses) coincidiendo con el estadio tumoral más avanzado con metástasis a distancia (T3NxM1). La supervivencia media global se encuentra en 31 meses. Algunos autores indican que la supervivencia a largo plazo es posible tras la resección curativa en pacientes seleccionados sin afectación ganglionar³. Sin embargo, son precisos más estudios para determinar si la histología de células en anillo

de sello realmente modifica el pronóstico de los pacientes con un tumor de la ampolla de Vater.

En conclusión, hemos presentado dos casos de un carcinoma de células en anillo de sello de la ampolla de Vater. Se trata de una entidad infrecuente, con menos de 20 casos descritos en la literatura. Su supervivencia parece algo mayor que los carcinomas de células en anillo de sello en otras localizaciones pero sus características clinicopatológicas y su pronóstico aún no están completamente definidos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Sekoguchi T, Mizumoto R. Clinicopathological study of papilla of Vater. *Geka Chiryō*. 1979;41:1–5.
2. Kamisawa T, Fukuyama M, Koike M, Tabata I, Egawa N, Isawa T, et al. Carcinoma of the ampulla of Vater: expression of cancer-associated antigens inversely correlated with prognosis. *Am J Gastroenterol*. 1988;83:1118–23.
3. Talamini MA, Moesinger RC, Pitt HA, Sohn TA, Hruban RH, Lillmoie KD, et al. Adenocarcinoma of the ampulla of Vater. A 28-year experience. *Ann Surg*. 1997 May;225:590–9.
4. Ruemmele P, Dietmaier W, Terracciano L, Tornillo L, Bataille F, Kaiser A, et al. Histopathologic features and microsatellite instability of cancers of the papilla of Vater and their precursor lesions. *Am J Surg Pathol*. 2009;33:691.
5. Howe JR, Klimstra DS, Cordon-Cardo C, Paty PB, Park PY, Brennan MF. K-ras mutation in adenomas and carcinomas of the ampulla of Vater. *Clin Cancer Res*. 1997 Jan;3:129–33.
6. Akatsu T, Aiura K, Takahashi S, Kaneyama K, Kitajima M, Kitagawa Y. Signet-ring cell carcinoma of the ampulla of Vater: report of a case. *Surg Today*. 2007;37:1110–4.
7. Yokota T, Kunii Y, Teshima S, Yamada Y, Saito T, Kikuchi S, et al. Signet ring cell carcinoma of the stomach: a clinicopathological comparison with the other histological types. *Tohoku J Exp Med*. 1998;186:121–30.
8. Gardner HA, Matthews J, Ciano PS. A signet-ring cell carcinoma of the ampulla of Vater. *Arch Pathol Lab Med*. 1990;114:1071–2.
9. Tseng LJ, Jao YT, Mo LR. Signet ring cell carcinoma of major papilla. *Gastrointest Endosc*. 2002;56:733.
10. Hara T, Kawashima H, Ishigooka M, Kashiwaga M, Takashi S, Hosokawa Y. Signet-ring cell carcinoma of the ampulla of Vater: A case report. *Hepatogastroenterology*. 2002;49:561–3.
11. Nabeshima S, Kishihara Y, Nabeshima A, Yamaga S, Kinjo M, Kashiwaga S, et al. Poorly differentiated adenocarcinoma with signet-ring-cells of the Vater's ampulla, without jaundice but with disseminated carcinomatosis. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 2003;94:235–40.
12. Eriguchi N, Aoyagi S, Jimi A. Signet-ring cell carcinoma of the ampulla of Vater: report of a case. *Surg Today*. 2003;33:467–9.
13. Ramia JM, Mansilla A, Villar J, Muffak K, Garrote D, Ferron JA. Signet-ring-cell carcinoma of the Vater's ampulla. *JOP J Pancreas (Online)*. 2004;5:495–7.
14. Fang CL, Chu JS, Hsieh MC, Wu MS. Signet-ring cell carcinoma of the ampulla of Vater. *J Formos Med Assoc*. 2004;103:793–6.
15. Li L, Chen QH, Sullivan JD, Breuer FU. Signet-ring cell carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Clin Lab Sci*. 2004;34:471–5.
16. Purohit RC, Kant K, Bhargava N, Kothari N, Purohit V. Signet ring cell carcinoma of ampulla of Vater in a young adult. *Indian J Gastroenterol*. 2005;24:222–3.

17. Bloomstone M, Walker M, Frankel WL. Radical resection in signet ring carcinoma of the ampulla of Vater: report of an 11-year survivor. *Am Surg.* 2006;72:193–5.
18. Gao JM, Tang SS, Fu W, Fan R. Signet-ring cell carcinoma of ampulla of Vater: contrast-enhanced ultrasound findings. *World J Gastroenterol.* 2009;15:888–91.
19. Ishibashi Y, Ito Y, Omori K, Wakabayashi K. Signet ring cell carcinoma of the ampulla of vater. A case report. *JOP.* 2009;10:690–3.
20. Blundell CR, Kanun CS, Earnest DL. Biliary obstruction by heterotopic gastric mucosa at the ampulla of Vater. *Am J Gastroenterol.* 1982;77:111–4.
21. Hoedemaeker PJ. Heterotopic gastric mucosa in the duodenum. *Digestion.* 1970;3:165–73.
22. Arnal Monreal FM, Lorenzo Patino MJ, Sacristan F, Ghanime Saide G. Carcinoma de células en anillo de sello de la ampolla de Vater. *Rev Esp Enferm Dig.* 1994;85:391–3.
23. Hsu HP, Yang TM, Hsieh YH, Shan YS, Lin PW. Predictors for patterns of failure after pancreaticoduodenectomy in ampullary cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:50.
24. Beger HG, Treitschke F, Gansauge F, Harada N, Hiki N, Mattfeldt T. Tumor of the ampulla of Vater: experience with local or radical resection in 171 consecutively treated patients. *Arch Surg.* 1999;134:526.
25. Diener MK, Knaebel HP, Heukauf C, Antes G, Büchler MW, Seiler CM. A Systematic Review and Meta-analysis of Pylorus-preserving Versus Classical Pancreaticoduodenectomy for Surgical Treatment of Periampullary and Pancreatic Carcinoma. *Ann Surg.* 2007;245:187.
26. Valle JW, Wasan HS, Palmer DD, Cunningham D, Anthony DA, Maraveyas A, et al. Gemcitabine with or without cisplatin in patients with advanced or metastatic biliary tract cancer (ABC): Results of a multicenter, randomized phase III trial (the UK ABC-02 trial) (abstract). *J Clin Oncol.* 2009;27:202s.