



Faculté de médecine

Année 2021 – 2022

N°

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État
par

Elias KARAM

Né(e) le 15 septembre 1993 à Brive-la-Gaillarde (19)

Tumeurs de l'ampoule de Vater : prise en charge des situations complexes – récidives locales et tumeurs neuroendocrines

Présentée et soutenue publiquement le **18 octobre 2022** devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Ephrem SALAME, chirurgie viscérale, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Mehdi OUAISSI, chirurgie viscérale, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Pascal BOURLIER, chirurgie viscérale, PH, CHU – Tours

Docteur Zaynal ANIL, chirurgie viscérale, PH – Centre Hospitalier de Blois

Directeurs de thèse :

Professeur Sébastien GAUJOUX, chirurgie viscérale, Sorbonne Université – Paris

Docteur Louise BARBIER, chirurgie viscérale, MCU-PH, Faculté de Médecine – Tours

RESUME

Contexte :

Les tumeurs de l'ampoule de Vater sont rares et leur traitement repose sur l'ampullectomie endoscopique (AE), chirurgicale (AC) et la duodénopancréatectomie céphalique (DPC). Ce travail se concentre sur deux situations rares, de prise en charge complexe : les récidives locales après une première AE ou AC et les tumeurs neuroendocrines (TNE).

Méthode :

Les données utilisées pour ce travail proviennent d'une cohorte rétrospective multicentrique (58 centres) de patients pris en charge pour des tumeurs ampullaires entre 2005 et 2019.

Résultats :

Les récidives locales : sur 103 patients inclus, 21 (20.4%) ont eu une re-AE, 14 (13.6%) une AC, 68 (66%) une DPC. La reAE présentait 4.8% (n = 1) de complications sévères/fatales (Clavien III-V), l'AC et la DPC 28.6% (n = 4) et 25% (n = 17) respectivement (p = 0.1). La DPC avait une mortalité de 4.4% (n = 2). Les taux de résection R0 étaient de 81% (n = 17), 85.7% (n = 12) et 92.6% (n = 63) pour les groupes AE, AC et DPC (p = 0.2). Les récidives sous forme d'adénocarcinomes étaient plus fréquentes dans le groupe DPC (79.4%, n = 54 *versus* 21.4%, n = 3 pour le groupe AC et 4.8%, n = 1 pour le groupe reAE, p < 0.0001). Les survies globales et sans récurrence à 3 ans étaient comparables.

Les TNE : sur 65 patients inclus, 20 (30.8%) ont été traités par AE, 19 (29.2%) par AC et 26 (40%) par DPC. Les patients étaient majoritairement asymptomatiques (70.8%, n = 46). L'AE présentait 10% (n = 2) de complications sévères et 50% (n = 10) de résection R0. Les complications Clavien III à V étaient inexistantes dans le groupe AC et concernaient 15.4% (n = 4) des patients opérés par DPC avec respectivement 89.5% (n = 17) et 100% (n = 26) de résection R0, et un taux de pN1/2 de 53.9% après DPC. Les survies globales et sans récurrence à 3 ans étaient comparables.

Conclusion :

L'endoscopie convient mieux aux récurrences non carcinomateuses, avec résection R0 et survie comparables à la chirurgie. La chirurgie convient mieux aux récurrences carcinomateuses : AC pour les carcinomes in situ et DPC au-delà.

L'AE ne devrait pas être pratiquée pour des TNEA de plus de 1 cm ou avec un stade usT supérieur à 1. La résection par AC est satisfaisante pour les tumeurs de grade 1 à 2 et usT 1 à 2 sans envahissement ganglionnaire, surtout pour les patients à risque. La DPC est l'option de choix des TNEA avec envahissement ganglionnaire.

Mots-clés : ampoule de Vater, ampullectomie chirurgicale, ampullectomie endoscopique, duodénopancréatectomie céphalique, récurrence, tumeurs neuroendocrines

AMPULLARY TUMORS: MANAGEMENT OF COMPLEX SITUATIONS – LOCAL RECURRENCES AND NEUROENDOCRINE NEOPLASMS

Background:

Ampullary lesions are rare and can be locally treated either with endoscopic papillectomy (EP) or transduodenal surgical ampullectomy (TSA). We focus on two rare situations: local recurrences after a first EP or TSA and neuroendocrine neoplasms (NEN).

Methods:

Patients were retrospectively included from a multi-institutional database (58 centers) between 2005 and 2018.

Results:

Local recurrences: 103 patients were included, 21 (20.4%) treated with redo EP, 14 (13.6%) with TSA and 68 (66%) with pancreaticoduodenectomy (PDD). Redo EP had low morbidity with 4.8% (n = 1) severe to fatal complications and a R0 rate of 81% (n = 17). TSA and PDD after a first procedure had a higher morbidity with Clavien III and more complications respectively 28.6% (n = 4) and 25% (n = 17) and R0 resections rates of 85.7% (n = 12) and 92.6% (n = 63), both without statistically significant difference compared to EP (p = 0.1 and 0.2). PDD had 4.4% (n = 2) mortality. No deaths were registered after TSA or EP. Recurrences treated with PDD were more likely to be adenocarcinomas (79.4%, n = 54 vs 21.4%, n = 3 for TSA and 4.8%, n = 1 for EP, p < 0.0001). Three years OS and DFS were comparable.

Ampullary NEN: 65 patients were included, 20 (30.8%) treated with EP, 19 (29.2%) with TSA and 26 (40%) with PD. Patients were mostly asymptomatic (70.8%, n = 46). EP had 10% (n = 2) of severe complications and only 50% (n = 10) R0 rate. Severe complications (Clavien III to V) did not happen for TSA and occurred in 15.4% (n = 4) of PD patients, with a 89.5% (n = 17) and 100% (n = 26) R0 rate, respectively, with a pN1/2 rate of 53.9% after PD. Three-year OS and DFS after EP, TSA and PD were 90% and 66%; 75% and 75%; 91% and 69%, respectively.

Conclusion:

Endoscopy is appropriate for non-invasive recurrences, with resection rate and survival outcomes comparable to surgery. Surgery is more appropriate for invasive recurrences, with TSA rather for carcinoma-in-situ and early cancers and PDD for more advanced tumors.

Management of ampullary NEN is challenging. EP should not be performed in lesions larger than 1 cm or with a EUS-T-stage beyond T1. A local resection by TSA seems safe and feasible for lesions without nodal involvement. PD should be preferred for larger ampullary NEN at risk of nodal metastasis.

Keywords: ampulla of Vater, transduodenal ampullectomy, endoscopic papillectomy, pancreaticoduodenectomy, recurrence, neuroendocrine neoplasms

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN
Pr Henri MARRET

ASSEESSEURS
Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr Patrick VOUREC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE
Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES
Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES
Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Pascal DUMONT
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Gérard LORETTE
Pr Dominique PERROTIN
Pr Philippe ROSSET

PROFESSEURS HONORAIRES
P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARBIER François.....	Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESMIDT Thomas	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline	Gynécologie obstétrique
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie

MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs
POTIER Alain Médecine Générale
ROBERT Jean Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra Médecine interne
BARBIER Louise Chirurgie digestive
BINET Aurélien Chirurgie infantile
BISSON Arnaud Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès Biostat., informatique médical et technologies de communication
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas Cardiologie
DENIS Frédéric Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure Hépatologie – gastroentérologie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et cytologie pathologiques
GUILLEUX Valérie Immunologie

HOARAU Cyrille.....	Immunologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Eric.....	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte.....	Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline.....	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLLOU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILLOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GUEGUINOU Maxime.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR CNRS 1069
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille.....	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire.....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
------------------------	-------------

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

28 ans de vie dont 12 années d'études, j'espère n'oublier personne.

Au jury de cette thèse :

Monsieur SALAME, je vous remercie de présider ce jury. Je vous remercie de m'avoir accepté en chirurgie digestive et de m'offrir les moyens nécessaires pour que je m'y épanouisse.

Monsieur GAUJOUX, je vous remercie d'avoir pris la direction de cette thèse au pied levé, avec une attention et une réactivité sans faille. J'ai beaucoup appris à vos côtés, et je regrette de ne pas avoir été votre interne.

Louise, j'espère que ce travail de thèse te plaira. Merci d'être présente à la soutenance. C'est dommage pour nous que tu sois partie, et j'espère que tout va pour le mieux pour toi là-bas.

Monsieur OUAISSI, vous m'avez beaucoup appris. Par la manière forte souvent, mais quand même. Et merci surtout pour votre bonne humeur perpétuelle.

Monsieur Bourlier : sans vous je ne serai pas chirurgien digestif. Depuis le début vous êtes un modèle à suivre. J'espère vous arriver à la cheville un jour. Je vise sans doute trop haut.

Zaynal, tu ne peux pas t'imaginer ce que ça représente pour moi que tu acceptes d'être dans mon jury. J'ai beaucoup de respect pour toi, à tous les égards, et je te dois énormément, aussi bien à l'hôpital qu'en dehors.

A l'hôpital :

Au service de chirurgie viscérale du CHU de Tours

Aux PH et chefs de clinique qui m'ont accompagné depuis mes débuts et dont j'espère avoir retenu les enseignements : Petru, Nicolas T, Julien, Aurore, Nicolas M (mon tout premier chef de clinique), Céline (merci pour ta rigueur et ton aide déterminante quand j'ai voulu changer de spécialité), Fred, Alice, Théo, Lise, Alexis.

A tous mes co-internes, dans et en dehors de la spécialité. **PO**, le co-interne des débuts et le co-chef à venir ; **Doyen/Muller/Crespin/Wuetel** les premiers pioupious que j'ai connus, des co-internes fiables et compétents mais aussi des chics types, que j'espère revoir à Tours et ailleurs – mention spéciale à Romain qui m'a supporté pendant un bon nombre de semestres ; **Gilou/Zado/Pépère/Aurélié/Mimi** encore une génération en-dessous mais des personnes d'une valeur inestimable – sans oublier Doug ; **Jean-Paul**, tu as rejoint le train en marche mais ça reste sans doute une des meilleures additions qu'on ait pu avoir dans l'équipe. J'en profite également pour adresser un salut à **Princesse Roxane, Pipou, Huin-ouin, Jazzmine, Cléber, Marina Pizza, Manon, Laura, Axelle, Carlos, Carlito, Xavier, Sarah, à nouveau Romain et Maxime, Albator, Maurice, Théo, Scolex...** vous tous qui m'avez directement supporté pendant tous ces semestres. Pensée émue également pour le laboratoire INSERM et le Pr Malo.

A toutes les équipes paramédicales et administratives du service et du bloc : je ne me risque pas à citer de noms, j'en oublierais certainement. Néanmoins, c'est vous qu'on côtoie en permanence, et c'est en grande partie vous qui faites notre internat, les souvenirs qu'on en retient et les leçons qu'on y apprend.

Au service de chirurgie cardiaque du CHU de Tours

Mr Aupart, Thierry, Claudia, Jean-Marc : vous avez accompagné mes premiers pas en chirurgie, vous m'avez appris les bases et quand bien même j'ai changé de voie, je vous dois beaucoup.

Au service de chirurgie viscérale pédiatrique du CHU de Tours

Mr Lardy, Mme Le Touze, Karim, Thierry : ce stage fut un moment hors du temps et très loin de ce que je pouvais connaître. J'en garde un souvenir marquant.

Au Centre Hospitalier de Blois

L'Amicale Blésoise de Chirurgie Digestive : KK, Don Giovanni, Monseigneur Dalmasso, Pr Anil, je vous remercie tous pour vos enseignements, votre gentillesse, votre enthousiasme permanent, tous les moments de bonne humeur passés dans et en dehors du bloc. Je vous remercie surtout pour votre confiance, pour m'avoir permis de faire mes premiers remplacements dans des conditions idéales. Je vous suis à tous extrêmement redevable. J'en profite également pour remercier les Drs Girard, Planchenault, Tavan, Gosselin, Besset, Léonard et Slomka sans qui tout ça n'aurait pas été aussi marrant.

Au Centre Léon Bérard de Lyon

Mr Rivoire, merci pour votre accueil (« Ici c'est chez moi mon p'tit gars, et tes complications sont mes complications »), mais également Mrs Meeus, Peyrat, Dupré, Tabutin et Dubrez. C'est quand même quelque chose la chirurgie lyonnaise. Et un merci tout particulier à Lucas, un chef de clinique vraiment exceptionnel.

Au service de chirurgie digestive de l'hôpital Beaujon

Un service d'exception, avec une équipe exceptionnelle, aussi brillante que pédagogue et sympathique. Mr Lesurtel, merci pour votre accueil ; Mr Sauvanet, merci pour tout, les blocs, les cours, les traits d'esprits, la poésie ; Mr Farges, merci pour vos cours ; François, j'ai plus de sneakers que toi mais tu as le temps de te rattraper ; Ailton, atta atta atta ; Béatrice merci pour ta gentillesse (« C'est la salle de bloc qui est petite ou les panseuses qui sont grosses ? ») ; Safi pour ta disponibilité, les blocs impressionnants, les baklawas, le limoncello (« C'est la belle vie hein ? ») ; Fede pour ta confiance pour les PMO, les heures de greffe et la passion pour les chiens. Enfin, merci au trio de chefs de clinique de haute voltige, le Dr MBuko et les deux princes Belges de la chirurgie, Lancelot et François.

A ma famille :

Papa, maman : sans vous je ne serai pas là. Et je n'en serai pas là non plus. Où que je regarde le long de mon parcours, vous êtes là pour me soutenir. Vous avez grandement contribué à faire de moi ce que je suis. J'espère que vous en êtes fier. En tout cas je suis fier de vous, je ne suis pas sûr qu'on puisse avoir parents plus attentifs, dédiés et aimants. Evidemment j'aurais pu faire mieux que chirurgien ; j'ai fait ce que j'ai pu.

Laure : toujours là, depuis le début. Depuis l'apprentissage de l'alphabet à grands coups d'annuaire – pour que la leçon rentre bien – jusqu'à maintenant. Et je ne peux certainement pas tout détailler ici, mais je te remercie pour ton soutien indéfectible.

Aux copains d'ici et d'ailleurs :

Jean-Baptiste : compagnon de tant de choses, au cœur de tellement de souvenirs et même d'absence de souvenirs. Tu es vraiment un type extraordinaire. Et j'en profite pour saluer ta famille qui à chaque fois nous accueille avec une sympathie débordante.

Clémence Bernard : depuis que j'ai fait ta connaissance, je te trouve impressionnante. Tu es le ciment du groupe, toujours pleine d'entrain et d'allant, toujours prête à accueillir tes amis et à leur rendre service. Il faudra qu'on mène à bien ce projet de livre de cuisine.

La petite Margaux : toute nouvelle et sans doute la meilleure d'entre nous. En tout cas, la plus mignonne.

Elric : mon criquet, mon pauvre ami sur lequel tout le monde s'acharne. Ne t'inquiète pas, tu pourras toujours compter sur mon soutien. Enfin quelquefois tu mérites quand même.

PO : mon futur co-chef au physique d'enfant. Je suis vraiment bien tombé en changeant de spécialité et en te retrouvant comme co-interne. Une bonne raison de revenir.

Bettina : tant de bons moments (et de glaces) partagés, mais aussi les débuts d'internat hasardeux, les émissions télévisées douteuses, ta crevure de chat... hâte que tout ça continue. Et surtout le meilleur pour l'enfant à venir !

Luc : compagnon de tant d'expériences – l'Afrique du Sud, le Japon, les petits restaurants de bord de Loire, l'INSERM, le GR20. Je ne te connaissais pas avant d'arriver sur Tours et bien évidemment c'était un tort. Même si je suis souvent peu certain de comprendre ce qui se passe dans ta tête, j'espère qu'on continuera à se côtoyer encore longtemps.

Charlotte Philibert : rien que penser à toi quand j'écris ce mot me fait afficher un grand sourire. Ta bonne humeur permanente et ton sens de l'humour font de toi une des personnes les plus sympathiques je connaisse.

Suzanne : mijn grote koe comme on dit chez toi. Je ne sais pas si tu as remarqué mais j'ai tendance à beaucoup te charrier. Figure-toi que c'est au moins à la hauteur de l'affection que je te porte. Tu m'es vraiment très chère ma petite Suz'.

Romain : toujours prêt à débattre, « et de toute façon ceux qui ne pensent pas comme moi ils sont débiles ». Ça fait vraiment plaisir d'avoir appris à te connaître, et d'avoir pu partager un bon paquet d'expériences avec toi. On ne te le dit pas assez mais t'es un chic type. C'est dommage j'ai oublié de le signaler au Nova Club.

Martin : beau gosse devant l'éternel et réanimateur de l'extrême, on est certainement tous un peu jaloux de toi au fond. Blague à part, c'était un vrai plaisir de te côtoyer pendant ces 5 ans.

Sophie : je n'ai que des compliments à te faire, si tu peux croire ça. Je te trouve pleine de qualités, et même que je me marre avec toi.

Axel : pistache, Mass, Mammo, le lardon, le kenyan blanc, pistouille, la perle... l'homme aux mille surnoms. Ça fait maintenant presque 5 ans qu'on se côtoie, et je n'en regrette pas une seconde. Tu es une personne vraiment hors du commun, et je suis extrêmement fier d'être ton ami. Vivement que ça continue et qu'on parte à nouveau quelque part dans le monde.

Aliéonore : je te connais depuis la maternelle. Que le temps passe vite. C'était vraiment enrichissant de grandir à tes côtés. Pas un seul mauvais souvenir avec toi, c'est quand même fou. Et le meilleur reste à venir. Courage pour supporter Micha tout le reste de ta vie surtout.

Micha : товарищ медведь! Пришло время сказать вам, как сильно я вас уважаю. Ты для меня старший брат. Я надеюсь, что буду на высоте роли свидетеля, которую вы мне доверили. Передай привет Наташе.

Raphaël : des années de fou rire et de bêtises en tous genres. Grâce à toi j'ai pu acquérir une connaissance profonde de la Dordogne et de Brantôme (le plus vieux clocher de France et un des 3 ponts coudés de France). Tu es un type en or Raphaël.

Héloïse : crois-le ou non aussi, mais figure-toi que j'ai aussi pour toi une immense affection, et je suis très heureux de te connaître depuis toutes ces années. Et surtout bientôt un enfant à couvrir de cadeaux !

Nulie : ma belle et brave Nulie. La meilleure d'entre nous tous. Des années que j'ai avec toi forgé une amitié irremplaçable. Je suis extrêmement fier de tout ce qu'on a partagé ensemble, et heureux de l'avoir partagé avec toi. Tu es une personne indispensable, autant que Chez Teuteu l'est pour les Quatre-Routes.

Thomas : tu es sûrement celui avec qui j'ai passé le plus de temps, depuis un malheureux soir au Nelson en 2010 à Limoges. J'espère que, quand nos internats respectifs seront finis, on pourra tous les deux se rapprocher géographiquement.

Alex Martinet : oh Tonio ! Si on m'avait dit quand on faisait tout cet associatif qu'un jour tu serais mon coloc, je n'y aurais pas cru. Et pourtant c'est arrivé. Et c'était top. On refait ça quand tu veux. Evidemment, j'embrasse Alice au passage.

Alex Chanteclair : entre les tatouages, le surf, le biclou, les vinyles, tu es un cliché ambulant. Mais ça tombe bien parce que tu es aussi le cliché de l'ami irremplaçable.

Aligne : cet internat aurait été beaucoup plus fade sans toi. Je suis extrêmement chanceux d'avoir pu compter sur toi toutes ces années. Quand tu auras lancé ton propre label n'oublie pas de m'inviter aux événements.

Quentin et Laure : grâce à vous, Nantes est un peu devenue une deuxième maison. Je n'ai passé que des bons moments avec vous, notre intérêt commun pour les bons repas et la fête a sans doute pas mal aidé. J'espère vous ne l'avez pas trop mauvaise que je gagne tout le temps aux fléchettes.

Simon : je te dois beaucoup. Tu es le Burial de mon Pitchfork.

Adrien : dernière connaissance en date et pas des moindres. Je suis passé à côté de toi et j'ai des années à rattraper. Non seulement tu es Briviste, mais en plus tu es bourré de qualités, et j'espère qu'on pourra se revoir vite.

Orianna : à l'image d'Adrien, je te connais depuis peu, mais je te porte une affection toute particulière et je suis bien content que vous reveniez bientôt du bout du monde.

Francis : notre amitié commence à remonter, et mine de rien si j'en suis là où j'en suis aujourd'hui c'est aussi un peu grâce à toi. Je te souhaite tout le bonheur possible, à toi, Ludivine et vos enfants.

Charlotte Voultoury : ça fait 5 ans que je passe presque une bonne partie de mes vacances avec toi et ton allergie à la randonnée. Pour moi, tu es synonyme de détente et de bons moments. C'est te dire à quel point j'aime te voir.

Aris : on a fait le GR20 ensemble, nos mères font de l'aviron ensemble, il se passe un truc c'est clair. Je me demande ce qu'il va se passer après ça.

Aux internés, sans qui l'internat aurait été bien différent

Pépito : ta légèreté et ta délicatesse m'ont profondément marqué.

Camille : la blague du coup de Gritou continue à me faire rire. Le fait que tu vives au quotidien avec Pépito impose le respect.

Marine Huin : dire qu'on a été colocataires.

Romain Grolej : le beau gosse du groupe, toujours sapé impeccablement, le brushing même pas défait par le casque de moto, j'espère que tu continueras à nous parler malgré le fait que tu sois devenu parisiano-bordelais.

Nicolas et Lisa : toujours un plaisir de passer des heures à papoter avec toi Nicolas, même si quelquefois j'ai quand même peur de me faire engueuler par Lisa (pardon Lisa, désolé).

Romain Chautard : le parrain de Malo, j'espère que tu penseras à moi quand tu verras quelques patients en consultation, si tu vois ce que je veux dire.

Gauthier et Hortense : pour toutes les raisons qu'on connaît, je vous tiens en très haute estime et vous êtes un couple exceptionnel tous les deux. Je vous embrasse fort ainsi que le petit Hadrien, la mascotte du groupe.

Gaël et Laure : un de mes premiers co-internes et une de mes consœurs le temps de quelques remplacements à Saumur, le monde est petit. Je vous souhaite le meilleur à tous les deux.

A la ville de Brive

La maison, avec la famille dedans : Patrick, Chantal, les triplés, Emilie, Peyo, Elina, Maé, Romy, Gérard, Brigitte, Juliette, Louise, Nathalie, Louis-Marc, Sylvie, Thierry, Hugo, Antonin, Nounou, Maya, Thierry, Maryline, Jérémy, Cyrielle, Salomé, Aurélien, le Napoli et tous ceux que j'oublie. Salut également à Jocelyne Lafaille.

A David Blot et Fabrice Drouelle : sans eux cette thèse ne serait pas écrite.

A Malo et Bob : les enfants rois.

Enfin, à Ségolène :

3 mois puis 4 ans de relation, des projets en tête et un horizon dégagé au-devant de nous. Quand je me dis que je vais passer le reste de ma vie avec toi, je suis pressé que le reste de ma vie commence.

Peu de gens peuvent se vanter d'avoir à leurs côtés une personne comme toi. Je pourrais difficilement me sentir mieux. J'espère te rendre la pareille. Peu importe le reste d'ailleurs, tant que tu es heureuse.

INTRODUCTION.....	15
ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DE L'AMPOULE DE VATER	15
ADENOMES ET ADENOCARCINOMES AMPULLAIRES.....	16
<i>Physiopathologie des adénomes et adénocarcinomes ampullaires</i>	16
<i>Caractéristiques clinico-biologiques des adénomes et adénocarcinomes ampullaires...</i>	17
<i>Diagnostic des adénome et adénocarcinomes ampullaires</i>	18
<i>Traitement des adénomes et adénocarcinomes ampullaires</i>	20
LE CAS PARTICULIER DES TUMEURS NEUROENDOCRINES AMPULLAIRES ...	22
RESUME DU TRAVAIL DE THESE.....	25
Prise en charge des récidives locales de tumeurs ampullaires : étude multicentrique Pancreas2000/EPC	25
Prise en charge chirurgicale et endoscopique des tumeurs neuroendocrines ampullaires non métastatiques : étude multicentrique <i>Pancreas2000/EPC</i> et revue de la littérature	27
REFERENCES.....	29
OUTCOMES OF RESCUE PROCEDURES IN THE MANAGEMENT OF LOCALLY RECURRENT AMPULLARY TUMORS: a <i>Pancreas2000/EPC</i> study	35
ABBREVIATIONS.....	39
ABSTRACT	40
ACKNOWLEDGMENTS.....	41
INTRODUCTION.....	42
METHODS.....	43
<i>Inclusion criteria and data collection</i>	43
<i>Statistical analysis</i>	44
RESULTS.....	45
<i>Patients and tumors characteristics (Figure 1, Table 1)</i>	45
<i>Intraprocedural parameters (Table 2)</i>	48
<i>Complications following endoscopic and surgical procedures (Table 3 and Supplemental Table 1)</i>	49
<i>Pathology results (Table 4, Supplemental Table 2)</i>	52
<i>Survival and recurrence analysis (Table 5, Supplemental Table 3, and figure 2,3)</i>	54
DISCUSSION	59
LEGENDS TO FIGURES AND TABLES	62
REFERENCES.....	63
SUPPLEMENTAL MATERIAL	67
ENDOSCOPIC AND SURGICAL MANAGEMENT OF NON-METASTATIC AMPULLARY NEUROENDOCRINE NEOPLASIA: a multi-institutional <i>Pancreas2000/EPC</i> study and review of the literature	69
ABBREVIATIONS.....	73
ABSTRACT	74

ACKNOWLEDGMENTS.....	75
INTRODUCTION.....	76
METHODS.....	77
RESULTS.....	80
<i>Patients and tumors characteristics (Figure 1, Table 1)</i>	<i>80</i>
<i>Intraoperative outcomes (Table 2).....</i>	<i>82</i>
<i>Early postoperative outcomes (Table 3)</i>	<i>83</i>
<i>Pathology results (Table 4, Supplemental Tables 2 and 3).....</i>	<i>85</i>
<i>Overall and disease-free survival (Table 5, Figure 2 and 3).....</i>	<i>87</i>
DISCUSSION	91
LEGENDS TO FIGURES AND TABLES	96
SUPPLEMENTAL MATERIAL	96
REFERENCES.....	97

INTRODUCTION

Les tumeurs ampullaires sont rares, représentées principalement par les adénomes et les adénocarcinomes. Ces derniers touchent plus souvent les hommes dans la septième décade et constituent 0.2% des tumeurs gastro-intestinales et de 7 à 28% des cancers péri-ampullaires selon les séries (1,2) – ces derniers comprenant les tumeurs duodénales, pancréatiques et biliaires distales. L'incidence des adénomes et adénocarcinomes augmente, en lien avec l'utilisation de plus en plus fréquente de l'endoscopie digestive soit dans le cadre du dépistage de patients à risque – porteurs de polypose adénomateuse familiale (PAF) par exemple – ou pour d'autres indications (3, 4). Leur pronostic est généralement meilleur que celui des autres cancers péri-ampullaires (5). Les tumeurs neuroendocrines (TNE) ampullaires, elles, sont un autre sous-type de tumeurs ampullaires. Elles représentant moins de 2% des tumeurs ampullaires malignes et moins de 1% des TNE gastro-entéro-pancréatiques (6 – 8).

Le travail présenté s'attache à apporter des éléments concernant la prise en charge de deux situations rares : les récidives locales après un premier traitement par ampullectomie endoscopique (AE) ou chirurgicale (AC), et les TNE ampullaires.

ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DE L'AMPOULE DE VATER

L'ampoule de Vater forme une saillie dans la face médiale du deuxième duodénum. Elle correspond à la jonction de la voie biliaire principale et du canal pancréatique. Elle forme la papille majeure avec les fibres musculaires lisses circulaires du sphincter d'Oddi qui entourent la partie terminale sous-muqueuse des canaux biliaire et pancréatique. Elle est située deux centimètres en-dessous de la papille mineure qui correspond à l'abouchement du canal pancréatique accessoire de Santorini, inconstant. Embryologiquement, la papille majeure correspond à la jonction entre l'intestin antérieur et l'intestin moyen. Physiologiquement, elle assure un rôle de sphincter permettant l'écoulement intermittent de la bile et empêchant le reflux digestif dans les voies biliaires. La vascularisation se fait par les arcades pancréatico-

duodénales, le drainage lymphatique jusqu'aux ganglions cœliaques via le pédicule hépatique (9,10, **Figure 1**).

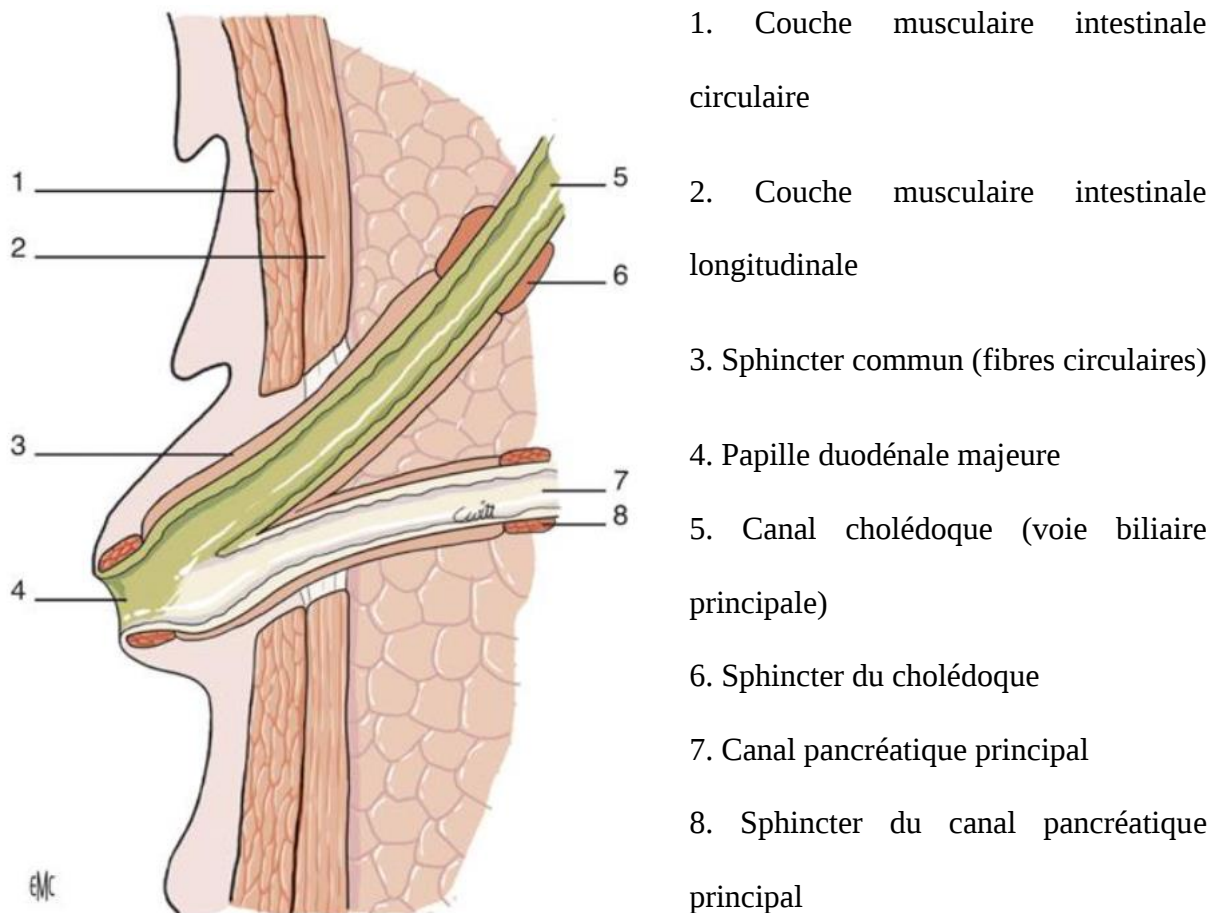


Figure 1. Anatomie de la fonction bilio-pancréatique (d'après l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale¹⁰)

ADENOMES ET ADENOCARCINOMES AMPULLAIRES

Physiopathologie des adénomes et adénocarcinomes ampullaires

Sur le plan histologique, la papille comprend un épithélium intestinal pour le versant duodénal, un épithélium transitionnel à l'approche des canaux, un épithélium biliaire et un pancréatique. Les transformations malignes peuvent se faire aux dépens de chacun de ces tissus, avec une possible composante mixte (9). Les tumeurs ampullaires sont principalement

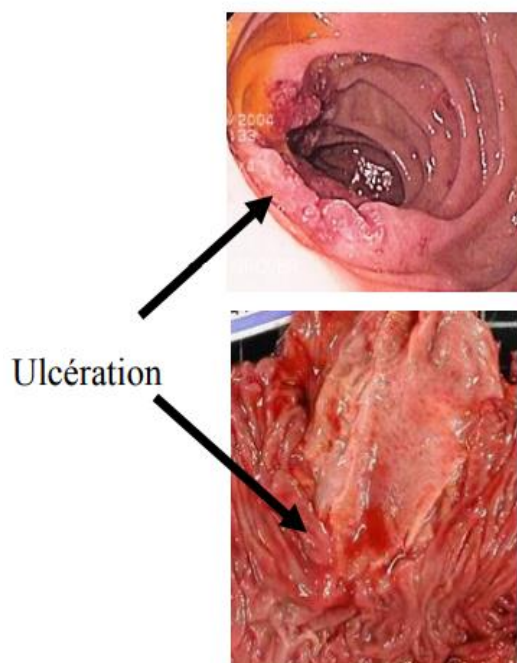
des adénocarcinomes avec deux phénotypes majeurs : intestinal et pancréatobiliaire (11). La transformation maligne du phénotype intestinal suit une séquence adénome-adénocarcinome similaire à ce qui est observé dans le reste du tube digestif, avec différents degrés de dysplasie aboutissant à un adénocarcinome constitué (12). Le risque de transformation maligne d'un adénome ampullaire est estimé à 5% (13). Concernant le phénotype pancréato-biliaire, des lésions de néoplasie intra-épithéliale pancréatique (PanIN) semblent être en cause (14, 15). La principale différence entre ces deux phénotypes est celle du pronostic, plus sombre pour le pancréato-biliaire (16). Si la plupart de ces cancers sont sporadiques, une maladie, la PAF, liée à la mutation du gène APC, augmente le risque de développer un adénome duodénal, péri-ampullaire ou ampullaire de 100 à 200%, aboutissant à une prévalence de l'adénocarcinome ampullaire de 3 à 12% chez ces patients, souvent à un âge plus jeune (17).

Caractéristiques clinico-biologiques des adénomes et adénocarcinomes ampullaires

La présentation clinique est essentiellement en lien avec l'obstruction biliaire. Elle apparaît précocement. Jusqu'à 80% des patients présentent un ictère plus ou moins associé à des douleurs épigastriques, un prurit voire une angiocholite. Jusqu'à 30% des patients présentent des calculs de la voie biliaire principale. Moins fréquemment peuvent exister des pancréatites aiguës, des nausées et vomissements et une perte de poids liée aux difficultés d'alimentation. Environ 30% des tumeurs sont hémorragiques, se traduisant par un méléna, d'autant plus volontiers que les patients sont sous antiagrégants ou anticoagulants. Les analyses biologiques montrent en cas d'obstruction biliaire une élévation de la cholestase ainsi que de la bilirubine conjuguée (2, 18).

Diagnostic des adénomes et adénocarcinomes ampullaires

L'examen de référence diagnostique et de staging est l'échoendoscopie haute (EEH) avec duodénoscopie latérale permettant de visualiser la papille majeure. La cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) permet de lever une éventuelle obstruction



biliaire en faisant une sphinctérotomie et si nécessaire de mettre en place des prothèses biliaires. L'aspect de la tumeur en endoscopie (**Figure 2, Tableau 1**), notamment si elle est indurée, rigide, ulcérée, donne une idée de son caractère malin, ces critères morphologiques nécessitant d'être complétés par l'analyse anatomopathologique d'une biopsie de la tumeur (19, 20).

Figure 2. Adénocarcinome ampillaire ulcéré, vue endoscopie en haut et per-opératoire en bas – avec l'aimable autorisation du Pr Sauvanet.

Adénomes ampullaires	Adénocarcinomes ampullaires
Surface régulière, aspect lisse	Ulcération, induration, dépression tumorale
Tumeur mobile	Tumeur fixée
Bien délimité	Laterally spreading lesion : extension latérale de la tumeur au niveau de la paroi duodénale
	Saignement spontané et/ou fragilité tumorale

Tableau 1. Caractéristiques endoscopiques de l'adénome et de l'adénocarcinome ampillaire²⁰

La duodénoscopie permet de biopsier la tumeur : il s'agit du meilleur outil pour évaluer l'invasion tumorale (**Tableau 2**) (21). Le diagnostic de cancer est ainsi fait dans 63 à 74% des

cas selon les séries. Néanmoins, l'adénocarcinome peut se présenter sous forme de foci de petite taille non prélevés lors de la biopsie. Dans les cas douteux, il ne faut pas hésiter à réitérer les biopsies. L'EEH permet aussi de déterminer l'envahissement ganglionnaire en lien avec la tumeur (**Tableau 2**) (22, 23). La tomодensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM), moins efficaces pour le *staging* en profondeur de l'invasion tumorale, évaluent l'envahissement ganglionnaire local et régional, complètent le bilan d'extension (métastases principalement hépatiques), et détectent d'éventuelles complications. Le CA 19-9 présente un intérêt diagnostique pauvre, d'autant plus qu'une cholestase élevée peut en fausser la valeur ; il présente un plus grand intérêt pour le suivi (2, 18).

Stade pT		Stade pN / pM	
T1a	Limité au sphincter d'Oddi	N0	Pas d'envahissement ganglionnaire
T1b	Invasion de la sous-muqueuse duodénale	N1	1 à 3 ganglions envahis
T2	Invasion de la musculaire duodénale	N2	Plus de 3 ganglions envahis
T3a	Invasion pancréatique $\leq 0.5\text{cm}$		
T3b	Invasion pancréatique $> 0.5\text{cm}$	M0	Pas de métastase à distance
T4	Invasion du tronc coeliaque ou de l'artère mésentérique supérieure	M1	Métastase à distance

Tableau 2. Classification TNM des adénocarcinomes ampullaires, d'après la 8^{ème} édition de l'Union for International Cancer Control²⁴

Traitement des adénomes et adénocarcinomes ampullaires

Le traitement des adénomes et adénocarcinomes ampullaires repose sur la résection tumorale. En fonction de l'histologie et du stade, différentes options existent : l'ampullectomie endoscopique (AE), chirurgicale (AC) et la duodéno pancréatectomie céphalique (DPC).

Les recommandations européennes actuelles (20) réservent l'AE pour les adénomes mesurant jusqu'à 30 mm avec une extension intracanalair (biliaire ou pancréatique) de moins de 20 mm, avec possibilité de traitement complémentaire par coagulation au plasma argon ou radiofréquence de l'envahissement canalaire observé. En effet, la résection d'adénocarcinomes, et ce dès le stade d'adénocarcinome *in situ* expose à un risque élevé de récive (25). Ainsi, pour un adénocarcinome pTis après endoscopie, les recommandations européennes recommandent au minimum une surveillance armée ou une AC, alors qu'au-delà du stade pT1, une DPC complémentaire est indiquée. Les particularités techniques de l'AE pour une tumeur ampillaire sont peu nombreuses, avec préconisation d'une résection en bloc de la pièce pour augmenter le taux de résection R0, l'utilisation d'une prothèse pancréatique en fin de procédure pour diminuer le risque de pancréatite aiguë et l'absence d'injection sous-muqueuse de solution saline (20).

L'AC est indiquée pour les adénomes non résécables en endoscopie, mesurant plus de 40 mm, ou lorsqu'il existe un diverticule duodéal (20). Son efficacité a été démontrée pour ces tumeurs bénignes avec des taux de guérison jusqu'à 90% (26, 27). Concernant les adénocarcinomes, ceux au stade *in situ* peuvent bénéficier d'une AC. Ceux au stade T1 également, voire T2 chez des patients chez qui la DPC est contre-indiquée (28 – 30). Sur le plan technique, l'AC consiste à réséquer l'ampoule de Vater (**Figure 4**) et la partie distale des canaux cholédoque et pancréatique principal à travers une duodénotomie, sans réaliser de curage ganglionnaire. L'analyse extemporanée des canaux biliaire et pancréatique en per-opératoire permet, en cas de doute, de transformer l'intervention en DPC.

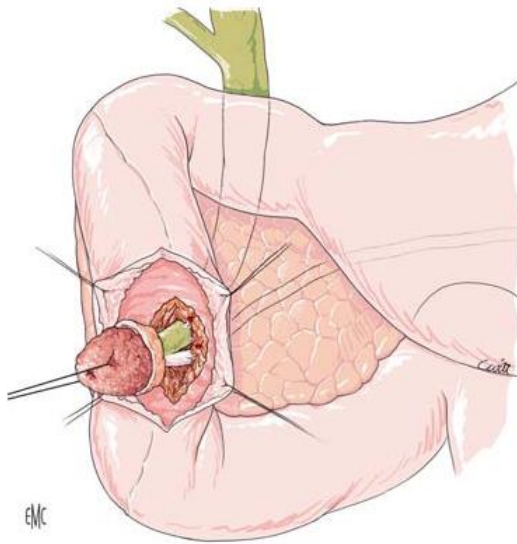


Figure 4. Ampullectomie chirurgicale, avant section des canaux, d'après l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale³¹

La DPC, enfin, est l'intervention de choix des adénocarcinomes supérieurs au stade T1, ou non accessibles à l'AE ou l'AC. En effet, plus l'invasion tumorale est marquée, plus le risque d'envahissement ganglionnaire est important (32), et ce dernier est un facteur de risque connu de récurrence post-opératoire (33). La DPC permet une résection radicale de la tumeur et également un curage ganglionnaire satisfaisant. Elle permet de réséquer la tête pancréatique, le cadre duodénal et la voie biliaire, emportant l'ampoule. Le curage ganglionnaire est réalisé dans le même temps (**Figure 3**). La DPC pour adénocarcinome ampullaire présente quelques spécificités. La mortalité y est faible mais le taux de fistule pancréatique élevé (34). La fréquence des autres complications n'est pas modifiée par le contexte. La présence de néoplasie intraépithéliale biliaire (BilIN) dans environ 20% des cas doit amener à sectionner la voie biliaire assez haut dans le pédicule hépatique (29). La contamination biliaire fréquente par des bactéries Gram négatif, du fait de la tumeur en elle-même, d'un antécédent de CPRE ou de pose de prothèse biliaire, nécessite une antibioprophylaxie systématique de 48 heures par pipéracilline-tazobactam, adaptée par la suite aux prélèvements de bile per-opératoires (35).

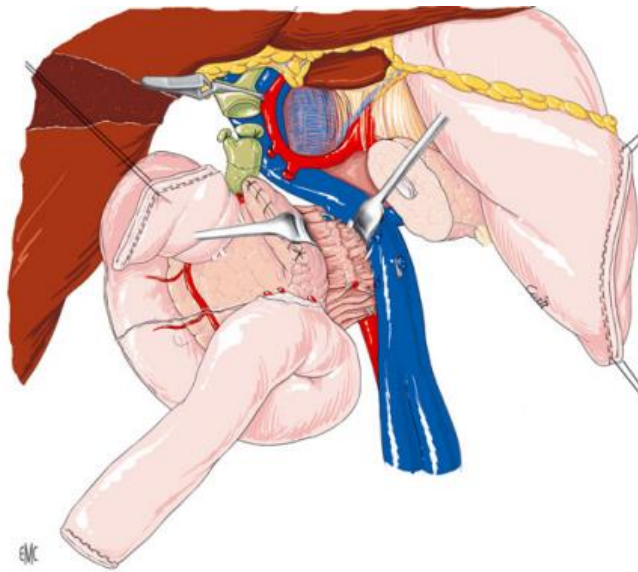


Figure 3. La DPC avant reconstruction, d'après l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale³⁶

Pronostic et survie des adénomes et adénocarcinomes ampullaires

La survie des cancers ampullaires réséqués dépend de plusieurs facteurs pronostiques (37) : l'envahissement ganglionnaire, le stade pT, la taille de la tumeur, les engainements périnerveux et les embolies vasculaires péri-tumoraux, la résection incomplète (rare en cas de DPC) diminuent la survie globale. Le plus important est sans doute le phénotype pancréato-biliaire puisque dans ce cas la survie se rapproche de celle du cancer pancréatique (20% à 5 ans), avec un risque de récurrence augmenté. En cas de phénotype intestinal elle est comparable à celle du cancer duodénal (60% à 5 ans) (37).

LE CAS PARTICULIER DES TUMEURS NEUROENDOCRINES AMPULLAIRES

Les TNE ampullaires correspondent à 2% des tumeurs ampullaires malignes et moins de 0.3% de toutes les TNE gastro-intestinales (6 – 8). Elles présentent plusieurs particularités, notamment une association avec la neurofibromatose de type 1 jusqu'à 25% des cas (38). Sur le plan clinique, elles se présentent avec un ictère sur obstruction de la voie biliaire dans environ 60% des cas, des douleurs abdominales dans 40% des cas et sont associées plus rarement à une pancréatite aiguë, une perte de poids et un saignement digestif haut (38, 39). Elles sont très

majoritairement non fonctionnelles, les patients ne présentant pas de symptômes en lien avec une sécrétion hormonale tumorale.

Sur le plan histologique, elles sont caractérisées par un immunomarquage intense à la somatostatine, malgré leur caractère non fonctionnel. Elles sont par ailleurs plus grandes et plus souvent associées à un envahissement ganglionnaire (jusqu'à 50% des cas) que les tumeurs neuroendocrines duodénales (40). Elles ne font pas saillie dans la muqueuse duodénale mais infiltrent la sous-muqueuse, expliquant la fréquence des obstructions biliaires (41). Cette dernière caractéristique rend difficile le diagnostic endoscopique et diminue le rendement des biopsies préopératoires. Ainsi, les examens d'imagerie standard sont essentiels pour bien repérer la tumeur et réaliser le bilan d'extension (échographie, TDM, IRM). Dans le cas des TNE s'ajoutent aussi les examens de médecine nucléaire avec notamment la tomographie à émission de positrons au ^{68}Ga (TEP-DOTATOC) dont la sensibilité pour la détection des TNE gastro-pancréatiques est supérieure à celle de la TDM et de la scintigraphie ciblant les récepteurs de la somatostatine (42, 43). Le bilan diagnostique permet ensuite de classifier la tumeur à l'instar des adénocarcinomes (**Tableau 3**) et aussi d'en définir le grade en fonction de l'index mitotique.

Stade pT		Stade pN		Stade pM		Grade	
pTx	Non évaluable	pNx	Non évaluable	pM0	Pas de métastases	G1	Ki67 < 3%
pT1	≤ 1 cm et limitée au sphincter d'Oddi	pN0	Pas d'envahissement ganglionnaire	pM1	Présence de métastases	G2	Ki 67 3 – 20%
pT2	> 1 cm ou envahissant la sous-muqueuse duodénale	pN1	Présence de ganglions envahis	pM1a	Métastases limitées au foie	G3	Ki 67 > 20%
pT3	Invasion du pancréas ou de la graisse péripancréatique	Ganglions pris en compte	Péri-duodénaux, hépatiques, pancréatiques, pyloriques, gastriques, mésentériques supérieurs	pM1b	Métastases dans au moins un site extra-hépatique		
pT4	Invasion d'un autre organe ou du péritoine			pM1c	Métastases hépatique et extra-hépatique		

Tableau 3. Classification TNM et grade des TNE ampullaires, d'après la 8^{ème} édition de l'Union for International Cancer Control^{24,44}

La prise en charge des TNE ampullaires n'est pas consensuelle et l'exérèse locale par AE aussi bien que les chirurgies à type d'AC ou de DPC sont des options thérapeutiques valides. Plusieurs facteurs rentrent en compte dans l'établissement des indications tels que l'extension

de la tumeur dans la paroi duodénale et dans le pancréas, l'envahissement ganglionnaire ainsi que l'âge et les comorbidités des patients concernés (30, 45).

RESUME DU TRAVAIL DE THESE

Dans ce contexte et après avoir exposé les tenants et aboutissants de la prise en charge des tumeurs de l'ampoule de Vater, nous avons orienté nos efforts vers la description de deux situations rares pour lesquelles la littérature est rare : les récidives locales d'adénomes et adénocarcinomes ampullaires après un premier traitement par AE ou AC, et la prise en charge des TNE ampullaires. Voici les résumés des deux travaux composant cette thèse.

Prise en charge des récidives locales de tumeurs ampullaires : étude multicentrique
Pancreas2000/EPC

Auteurs

Elias Karam¹, Marcus Hollenbach², Einas Abou Ali³, Francesco Auriemma⁴, Aiste Gulla^{5,6},
Christian Heise⁷, Sara Regner⁸, Sébastien Gaujoux^{9,10} – pour le groupe Pancreas2000

Affiliations

¹Service de chirurgie viscérale, hépato-biliaire, pancréatique et transplantation hépatique,
CHU Tours – France

²Université de Leipzig - service de médecine (gastro-entérologie, hépatologie, maladies
infectieuses, pneumologie), Leipzig – Allemagne

³Service de gastro-entérologie, oncologie digestive et endoscopie, hôpital Cochin, Paris –
France

⁴Hôpital Humanitas, service d'endoscopie digestive, Milan – Italie

⁵Université des sciences de la santé, service de chirurgie, Kaunas – Lituanie

⁶Université John Hopkins, hôpital MedStar, chirurgie générale, Georgetown - Etats-Unis

⁷Université Martin Luther Halle-Wittenberg, service médecine (gastroentérologie,
pneumologie), Halle – Allemagne

⁸Université de Lund, département des sciences cliniques de Malmö, service de chirurgie,
Lund – Suède

⁹Service de chirurgie hépato-biliaire, pancréatique et transplantation hépatique, hôpital de la
Pitié Salpêtrière, Paris – France

¹⁰Sorbonne Université, Paris – France

Résumé

Contexte : les tumeurs ampullaires sont rares, traitées localement par ampullectomie endoscopique (AE) ou chirurgicale (AS). Les récurrences locales sont peu étudiées.

Méthode : il s'agit d'une cohorte rétrospective multicentrique (58 centres) de récurrences locales de tumeurs ampullaires après AE ou AC, entre 2005 et 2019.

Résultats : sur 103 patients, 21 (20.4%) ont bénéficié d'une re-AE, 14 (13.6%) d'une AC, 68 (66%) d'une duodéno pancréatectomie céphalique (DPC). La reAE présentait 4.8% (n = 1) de complications sévères/fatales, l'AC et la DPC 28.6% (n = 4) et 25% (n = 17) de complications Clavien III-V (p = 0.1). La DPC présentant 4.4% (n = 2) de mortalité, aucune pour les groupes AE et AC. Les taux de résection R0 étaient de 81% (n = 17), 85.7% (n = 12) et 92.6% (n = 63) pour les groupes AE, AC et DPC (p = 0.2). Les récurrences carcinomateuses étaient plus fréquentes dans le groupe DPC (79.4%, n = 54 *versus* 21.4%, n = 3 pour le groupe AC et 4.8%, n = 1 pour le groupe reAE, p < 0.0001). Les survies globales et sans récurrence à 3 ans étaient comparables.

Conclusion : l'endoscopie convient mieux aux récurrences non carcinomateuses, avec résection R0 et survie comparables à la chirurgie. La chirurgie convient mieux aux récurrences carcinomateuses : AC pour les carcinomes in situ et DPC au-delà.

Prise en charge chirurgicale et endoscopique des tumeurs neuroendocrines ampullaires non métastatiques : étude multicentrique *Pancreas2000/EPC* et revue de la littérature

Auteurs

Elias Karam¹, Marcus Hollenbach², Einas Abou Ali³, Francesco Auriemma⁴, Aiste Gulla^{5,6}, Christian Heise⁷, Sara Regner⁸, Sébastien Gaujoux^{9,10} – pour le groupe Pancreas2000

Affiliations

¹Service de chirurgie viscérale, hépato-biliaire, pancréatique et transplantation hépatique, CHU Tours – France

²Université de Leipzig — service de médecine (gastro-entérologie, hépatologie, maladies infectieuses, pneumologie), Leipzig – Allemagne

³Service de gastro-entérologie, oncologie digestive et endoscopie, hôpital Cochin, Paris – France

⁴Hôpital Humanitas, service d'endoscopie digestive, Milan – Italie

⁵Université des sciences de la santé, service de chirurgie, Kaunas – Lituanie

⁶Université John Hopkins, hôpital MedStar, chirurgie générale, Georgetown — Etats-Unis

⁷Université Martin Luther Halle-Wittenberg, service médecine (gastroentérologie, pneumologie), Halle – Allemagne

⁸Université de Lund, département des sciences cliniques de Malmö, service de chirurgie, Lund – Suède

⁹Service de chirurgie hépato-biliaire, pancréatique et transplantation hépatique, hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris – France

¹⁰Sorbonne Université, Paris – France

Contexte : Les tumeurs neuroendocrines ampullaires (TNEA) représentent 0.3% des tumeurs malignes gastro-intestinales et 2% des tumeurs malignes ampullaires. Nous nous intéressons ici aux caractéristiques clinico-pathologiques, pronostiques et à la prise en charge des TNEA.

Méthode : il s'agit d'une cohorte rétrospective multicentrique (58 centres) de TNEA traitées par AE, AC ou DPC entre 2005 et 2019.. S'y associe une revue de la littérature sur les TNEA.

Résultats : 65 patients ont été inclus, 20 (30.8%) traités par AE, 19 (29.2%) par AC et 26 (40%) par DPC. Les patients étaient majoritairement asymptomatiques (70.8%, n = 46). L'AE présentait 10% (n = 2) de complications sévères et 50% (n = 10) de résection R0. Les complications Clavien III à V étaient inexistantes dans le groupe AC et concernaient 15.4% (n = 4) des patients opérés par DPC avec respectivement 89.5% (n = 17) et 100% (n = 26) de résection R0, et un taux de pN1/2 de 53.9% après DPC. Les survies globales et sans récives à 3 ans étaient de 90% et 66% ; 75% et 75% ; 91% et 69% respectivement pour les groupes AE, AC et DPC.

Conclusion : La prise en charge des TNEA est complexe. L'AE ne devrait pas être pratiquée pour des TNEA de plus de 1 cm ou avec un stade usT supérieur à 1. La résection par AC est satisfaisante pour les tumeurs de grade 1 à 2 et usT 1 à 2 sans envahissement ganglionnaire, surtout pour les patients à risque. La DPC est l'option des choix des TNEA avec envahissement ganglionnaire.

CONCLUSION

Les tumeurs ampullaires sont rares et leur prise en charge n'est pas totalement standardisée, notamment lorsqu'il s'agit des récives locales ou des TNE. Pour ces deux situations particulières, les travaux présentés ici permettent de tirer des conclusions pratiques. Dans le cas de récive non carcinomateuse, l'endoscopie semble être une option valide, tandis que les récives carcinomateuses semblent être plus indiquées pour des traitements

chirurgicaux (AC ou DPC). Dans ce cas bien précis, le respect des indications de prise en charge des adénomes et adénocarcinomes ampullaires, dans le but d'éviter toute récurrence, est un prérequis fondamental. Concernant les TNE, l'AE, l'AC et la DPC sont des options valides avec un seuil de taille lésionnelle de 1 cm permettant d'indiquer une prise en charge endoscopique en-dessous et chirurgicale au-dessus.

REFERENCES

- 1 – Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008;58(2):71-96. Doi:10.3322/CA.2007.0010
- 2 – Zheng-Pywell R, Reddy S. Ampullary Cancer. *Surg Clin North Am.* 2019;99(2):357-367. Doi:10.1016/j.suc.2018.12.001
- 3 – 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. Doi:10.1002/jso.21374
- 4 — Rizzo A, Dadduzio V, Lombardi L, Ricci AD, Gadaleta-Caldarola G. Ampullary Carcinoma: An Overview of a Rare Entity and Discussion of Current and Future Therapeutic Challenges. *Curr Oncol.* 2021;28(5):3393-3402. Published 2021 Sep 1. Doi:10.3390/curroncol28050293
- 5 – Jean M, Dua K. Tumors of the ampulla of Vater. *Curr Gastroenterol Rep.* 2003;5(2):171-175. Doi:10.1007/s11894-003-0088-5
- 6 — Hatzitheoklitos E, Büchler MW, Friess H, et al. Carcinoid of the ampulla of Vater. Clinical characteristics and morphologic features. *Cancer.* 1994;73(6):1580-1588. Doi:10.1002/1097-0142(19940315)73:6<1580::aid-cnrcr2820730608>3.0.co;2-0

- 7 — 39 – Solcia E, Klöppel G, Sobin LH (eds) (2000) Histological typing of endocrine tumours, 2nd edn. Springer, Heidelberg
- 8 – Ruff SM, Standring O, Wu G, et al. Ampullary Neuroendocrine Tumors: Insight into a Rare Histology. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(13):8318-8328. Doi:10.1245/s10434-021-10371-w
- 9 – Kirk J. Observations on the histology of the choledocho-duodenal junction and papilla duodeni, with particular reference to the ampulla of Vater and sphincter of Oddi. *J Anat*. 1944 ;78(Pt 4) :118-120.3.
- 10 – Renard, Y. ; Sommacale, D. ; Avisse, C. ; Palot, J.-P. ; Kianmanesh, R. Anatomie chirurgicale des voies biliaires extrahépatiques et de la jonction biliopancréatique. *Radiologie et imagerie médicale — abdominale — digestive*, 2015 ;133 :1-1.21
- 11 – Kimura W, Futakawa N, Yamagata S, et al. Different clinicopathologic findings in two histologic types of carcinoma of papilla of Vater. *Jpn J Cancer Res*. 1994;85(2):161-166. Doi:10.1111/j.1349-7006.1994.tb02077.x
- 12 – Wittekind C, Tannapfel A. Adenoma of the papilla and ampulla—pre malignant lesions?. *Langenbecks Arch Surg*. 2001;386(3):172-175. Doi:10.1007/s004230100234
- 13 – Moozar KL, Madlensky L, Berk T, Gallinger S. Slow progression of periampullary neoplasia in familial adenomatous polyposis. *J Gastrointest Surg*. 2002;6(6):831-837. Doi:10.1016/s1091-255x(02)00062-8
- 14 – Agoff SN, Crispin DA, Bronner MP, Dail DH, Hawes SE, Haggitt RC. Neoplasms of the ampulla of vater with concurrent pancreatic intraductal neoplasia: a histological and molecular study. *Mod Pathol*. 2001;14(3):139-146. Doi:10.1038/modpathol.3880270

- 15 – 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):875-882. Doi:10.1097/00000478-200407000-00005
- 16 – Ahn DH, Bekaii-Saab T. Ampullary cancer: an overview. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014;112-115. Doi:10.14694/EdBook_AM.2014.34.112
- 17 – Matsumoto T, Iida M, Nakamura S, et al. Natural history of ampullary adenoma in familial adenomatous polyposis: reconfirmation of benign nature during extended surveillance. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(6):1557-1562. Doi:10.1111/j.1572-0241.2000.02094.x
- 18 – Martin JA, Haber GB. Ampullary adenoma: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2003;13(4):649-669. Doi:10.1016/s1052-5157(03)00101-6
- 19 – Sauvanet A, Chapuis O, Hammel P, et al. Are endoscopic procedures able to predict the benignity of ampullary tumors?. *Am J Surg*. 1997;174(3):355-358. Doi:10.1016/s0002-9610(97)00096-2
- 20 – Vanbiervliet G, Strijker M, Arvanitakis M, et al. Endoscopic management of ampullary tumors: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2021;53(4):429-448. Doi:10.1055/a-1397-3198
- 21 – Artifon EL, Couto D Jr, Sakai P, da Silveira EB. Prospective evaluation of EUS versus CT scan for staging of ampullary cancer. *Gastrointest Endosc*. 2009;70(2):290-296. Doi:10.1016/j.gie.2008.11.045
- 22 – Skordilis P, Mouzas IA, Dimoulis PD, Alexandrakis G, Moschandrea J, Kouroumalis E. Is endosonography an effective method for detection and local staging of the ampullary

carcinoma? A prospective study. *BMC Surg.* 2002;2:1. Published 2002 Mar 25.
Doi:10.1186/1471-2482-2-1

23 – Chen CH, Tseng LJ, Yang CC, Yeh YH. Preoperative evaluation of periampullary tumors by endoscopic sonography, transabdominal sonography, and computed tomography. *J Clin Ultrasound.* 2001;29(6):313-321. Doi:10.1002/jcu.1041

24 – Chun YS, Pawlik TM, Vauthey JN. 8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Pancreas and Hepatobiliary Cancers. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(4):845-847.
Doi:10.1245/s10434-017-6025-x

25 – Takahashi K, Ozawa E, Yasuda I, et al. Predictive factor of recurrence after endoscopic papillectomy for ampullary neoplasms. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2021;28(7):625-634.
Doi:10.1002/jhbp.992

26 – de Castro SM, van Heek NT, Kuhlmann KF, et al. Surgical management of neoplasms of the ampulla of Vater: local resection or pancreatoduodenectomy and prognostic factors for survival. *Surgery.* 2004;136(5):994-1002. Doi:10.1016/j.surg.2004.03.010

27 – Grobmyer SR, Stasik CN, Draganov P, et al. Contemporary results with ampullectomy for 29 “benign” neoplasms of the ampulla. *J Am Coll Surg.* 2008;206(3):466-471.
Doi:10.1016/j.jamcollsurg.2007.09.005

28 – Jung YK, Paik SS, Choi D, Lee KG. Transduodenal ampullectomy for ampullary tumor. *Asian J Surg.* 2021 May;44(5):723-729. Doi: 10.1016/j.asjsur.2020.12.021. Epub 2021 Jan 21.

29 – Yoon YS, Kim SW, Park SJ, et al. Clinicopathologic analysis of early ampullary cancers with a focus on the feasibility of ampullectomy. *Ann Surg.* 2005;242(1):92-100.
Doi:10.1097/01.sla.0000167853.04171.bb

- 30 – Scroggie DL, Mavroeidis VK. Surgical ampullectomy: A comprehensive review. *World J Gastrointest Surg.* 2021;13(11):1338-1350. Doi:10.4240/wjgs.v13.i11.1338
- 31 – Sauvanet A. Ampullectomie chirurgicale. *Techniques chirurgicales – Appareil digestif*, 2011 ;28 : 3, 1.7
- 32 – Winter JM, Cameron JL, Olino K, et al. Clinicopathologic analysis of ampullary neoplasms in 450 patients: implications for surgical strategy and long-term prognosis. *J Gastrointest Surg.* 2010;14(2):379-387. Doi:10.1007/s11605-009-1080-7
- 33 – Park JS, Yoon DS, Kim KS, et al. Factors influencing recurrence after curative resection for ampulla of Vater carcinoma. *J Surg Oncol.* 2007 ;95(4) :286-290. Doi :10.1002/jso.20665
- 34 – Veillette G, Dominguez I, Ferrone C, et al. Implications and management of pancreatic fistulas following pancreaticoduodenectomy: the Massachusetts General Hospital experience. *Arch Surg.* 2008 ;143(5) :476-481. Doi :10.1001/archsurg.143.5.476
- 35 – De Pastena M, Paiella S, Azzini AM, et al. Antibiotic Prophylaxis with Piperacillin-Tazobactam Reduces Post-Operative Infectious Complication after Pancreatic Surgery: An Interventional, Non-Randomized Study. *Surg Infect (Larchmt).* 2021 ;22(5) :536-542. Doi :10.1089/sur.2020.260
- 36 – Buc E. ; Sauvanet A. Duodénopancréatectomie céphalique. *Techniques chirurgicales – Appareil digestif*, 2011 ;28 : 4, 1.24
- 37 – Heinrich S, Clavien PA. Ampullary cancer. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010;26(3):280-285. Doi:10.1097/MOG.0b013e3283378eb0
- 38 – Hartel M, Wente MN, Sido B, Friess H, Büchler MW. Carcinoid of the ampulla of Vater. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20(5):676-681. Doi:10.1111/j.1440-1746.2005.03744.x

- 39 – Hatzitheoklitos E, Büchler MW, Friess H, et al. Carcinoid of the ampulla of Vater. Clinical characteristics and morphologic features. *Cancer*. 1994;73(6):1580-1588. Doi:10.1002/1097-0142(19940315)73:6<1580::aid-cnrcr2820730608>3.0.co;2-0
- 40 – Milione M, Parente P, Grillo F, et al. Neuroendocrine neoplasms of the duodenum, ampullary region, jejunum and ileum. *Pathologica*. 2021;113(1):12-18. Doi:10.32074/1591-951X-228
- 41 – Makhlouf HR, Burke AP, Sobin LH. Carcinoid tumors of the ampulla of Vater: a comparison with duodenal carcinoid tumors. *Cancer*. 1999;85(6):1241-1249. Doi:10.1002/(sici)1097-0142(19990315)85:6<1241::aid-cnrcr5>3.0.co;2-4
- 42 – Cannon ME, Carpenter SL, Elta GH, et al. EUS compared with CT, magnetic resonance imaging, and angiography and the influence of biliary stenting on staging accuracy of ampullary neoplasms. *Gastrointest Endosc*. 1999;50(1):27-33. Doi:10.1016/s0016-5107(99)70340-8
- 43 – Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med*. 2007;48(4):508-518. Doi:10.2967/jnumed.106.035667
- 44 – Gonzalez RS. Staging-duodenal & ampullary neuroendocrine tumors. PathologyOutlines.com. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/ampullatnmstaging.html>. Accessed August 19th, 2022.
- 45 – Gilani N, Ramirez FC. Endoscopic resection of an ampullary carcinoid presenting with upper gastrointestinal bleeding: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2007;13(8):1268-1270. Doi:10.3748/wjg.v13.i8.1268

OUTCOMES OF RESCUE PROCEDURES IN THE MANAGEMENT OF LOCALLY RECURRENT AMPULLARY TUMORS: *a Pancreas2000/EPC study*

Elias Karam^{1*}; Marcus Hollenbach^{2*}; Einas Abou Ali³; Francesco Auriemma⁴; Aiste Gulla^{5,6};

Christian Heise⁷; Sara Regner⁸; Sébastien Gaujoux^{9,10}; on the behalf on the Pancreas 2000 research group

Jean M. Regimbeau¹¹, Georg Kähler^{12,13}, Steffen Seyfried^{12,13}, Jean C. Vaillant⁹, Charles De Ponthaud⁹, Alain Sauvanet¹⁴, David Birnbaum¹⁵, Nicolas Regenet¹⁶, Stéphanie Truant¹⁷, Enrique Pérez-Cuadrado-Robles¹⁸, Matthieu Bruzzi¹⁹, Renato M. Lupinacci²⁰, Martin Brunel²¹, Giulio Belfiori²², Louise Barbier¹, Ephrem Salamé¹, Francois R. Souche²³, Lilian Schwarz²⁴, Laura Maggino²⁵, Roberto Salvia²⁶, Johan Gagnière^{27,28}, Marco Del Chiaro²⁹, Galen Leung³⁰, Thilo Hackert³¹, Tobias Kleemann³², Woo H. Paik¹², Karel Caca³³, Ana Dugic³⁴, Steffen Muehldorfer³⁴, Brigitte Schumacher³⁵, David Albers³⁵

*both authors contributed equally

¹Department of Visceral Surgery, hepato-biliary, pancreatic and liver transplantation unit, Tours University Hospital – France

²University of Leipzig Medical Center, Medical Department II – Gastroenterology, Hepatology, Infectious Diseases, Pulmonology – Leipzig, Germany

³Department of gastroenterology, digestive oncology and endoscopy, Cochin Hospital – Paris, France

⁴Humanitas Clinical and Research Hospital, Rozzano, Digestive Endoscopy Unit, Division of Gastroenterology – Milano, Italy

⁵Lithuanian University of Health Sciences, Department of Surgery – Kaunas, Lithuania

⁶The John Hopkins University, MedStar Georgetown University Hospital, General Surgery – Georgetown, USA

⁷Martin-Luther University Halle-Wittenberg; Department of Medicine I – Gastroenterology, Pulmonology – Halle, Germany

⁸Lund University, Department of Clinical Sciences Malmö, Section for Surgery – Lund, Sweden

⁹Department of Hepato-Biliary and Pancreatic Surgery and Liver Transplantation, AP-HP Pitié-Salpêtrière Hospital – Paris, France

¹⁰Sorbonne University – Paris, France

¹¹Département of Digestive Surgery, centre hospitalo-universitaire Amiens-Picardie – Amiens, France

¹²Interdisciplinary Endoscopy Unit, Mannheim Medical Center, Ruprecht-Karls-University Heidelberg – Mannheim, Germany

¹³Department of Surgery, Mannheim Medical Center, Ruprecht-Karls-University Heidelberg – Mannheim, Germany

¹⁴Département of Digestive Surgery, Beaujon Hospital, APHP – Clichy, France

¹⁵Department of Digestive Surgery, Aix-Marseille University – Marseille, France

¹⁶Department of Digestive Surgery, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes – Nantes, France

¹⁷Département of Digestive Surgery, Centre hospitalo-universitaire de Lille – Lille, France

¹⁸Interventional endoscopy, Hôpital Européen Georges-Pompidou, Department of Gastroenterology, Georges-Pompidou European Hospital – Paris, France

¹⁹Department of Digestive Surgery, Hôpital Européen Georges Pompidou, APHP – Paris, France

²⁰Department of Digestive Surgery, Groupe Hospitalier Diaconesses Croix Saint-Simon – Paris, France

²¹Department of Digestive Surgery, Hôpital André Mignot – Versailles, France

²²Department of Pancreatic Surgery, Vita Salute San Raffaele University – Milan, Italy

²³Department of Digestive Surgery, Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier – Montpellier, France

²⁴Department of Digestive Surgery, Hôpital Charles-Nicolle, Centre Hospitalier Universitaire de Rouen – Rouen, France

²⁵Unit of General and Pancreatic Surgery, The Pancreas Institute, University of Verona Hospital Trust – Verona, Italy

²⁶Department of Digestive and Hepatobiliary Surgery, Estaing University Hospital – Clermont-Ferrand, France

²⁷U1071 Inserm / Clermont-Auvergne University – Clermont-Ferrand, France

²⁸Department of Surgery, University of Colorado Anschutz Medical Campus – Colorado, CO, USA

²⁹Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine – Pennsylvania, USA

³⁰Department of General, Visceral and Transplantation Surgery, University of Heidelberg – Heidelberg, Germany

³¹Department of Gastroenterology and Rheumatology, Carl-Thiem-Klinikum Cottbus – Cottbus, Germany

³²Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital – Seoul, Republic of Korea

³³Department of Medicine, Gastroenterology, Hematology, Oncology, Pneumology, Diabetes and Infectious Diseases; RKH Clinic Ludwigsburg – Ludwigsburg, Germany

³⁴Department of Gastroenterology, Friedrich-Alexander-University Erlangen-Nuremberg, Medical Campus Oberfranken – Bayreuth, Germany

³⁵Department of Medicine and Gastroenterology, Contilia Clinic Essen – Essen, Germany

Corresponding author :

Pr Sébastien Gaujoux, MD, PhD

Department of Pancreatic, General, Visceral, and Endocrine Surgery, AP-HP, Sorbonne Université, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, 47-83 Avenue de l'Hôpital, 75013 Paris, France

Professional number: +33 1 84 82 79 72

E-mail: sebastien.gaujoux@aphp.fr

ABBREVIATIONS

FAP: familial adenomatous polyposis

PDD: pancreaticoduodenectomy

TSA: transduodenal surgical ampullectomy

EP: endoscopic papillectomy

RFA: radiofrequency ablation

IQR: interquartile range

NA: not available

BD: biliary duct

PD: pancreatic duct

APC: argon plasma coagulation

FU: follow-up

DFS: disease-free survival

OS: overall survival

ABSTRACT

Background: Ampullary lesions are rare and can be locally treated either with endoscopic papillectomy (EP) or transduodenal surgical ampullectomy (TSA). Management of local recurrence after a first line treatment has been poorly studied.

Methods: Patients with a local recurrence of an ampullary lesion initially treated with EP or TSA were retrospectively included from a multi-institutional database (58 centers) between 2005 and 2018.

Results: 103 patients were included, 21 (20.4%) treated with redo EP, 14 (13.6%) with TSA and 68 (66%) with pancreaticoduodenectomy (PDD). Redo EP had low morbidity with 4.8% (n = 1) severe to fatal complications and a R0 rate of 81% (n = 17). TSA and PDD after a first procedure had a higher morbidity with Clavien III and more complications respectively 28.6% (n = 4) and 25% (n = 17) and R0 resections rates of 85.7% (n = 12) and 92.6% (n = 63), both without statistically significant difference compared to EP (p = 0.1 and 0.2). PDD had 4.4% (n = 2) mortality. No deaths were registered after TSA or EP. Recurrences treated with PDD were more likely to be adenocarcinomas (79.4%, n = 54 vs 21.4%, n = 3 for TSA and 4.8%, n = 1 for EP, p < 0.0001). Three years OS and DFS were comparable.

Conclusions: Endoscopy is appropriate for non-invasive recurrences, with resection rate and survival outcomes comparable to surgery. Surgery is more appropriate for invasive recurrences, with TSA rather for carcinoma-in-situ and early cancers and PDD for more advanced tumors.

Keywords: ampullary tumor, recurrences, endoscopic papillectomy, transduodenal ampullectomy, pancreaticoduodenectomy

ACKNOWLEDGMENTS

This work was performed and written as part of a project of the 8th Pancreas 2000 program funded and organized by the European Pancreatic Club (EPC).

We would like to thank Down Swibold for its constant and long-term support.

None of the authors have any financial or any other kind of personal conflicts of interest.

INTRODUCTION

The ampulla of Vater is a specific anatomic structure at the junction of the common bile duct and the main pancreatic duct on a small segment of duodenal wall (1). Ampullary tumors account for 10% of peri-ampullary lesions (2) and occur sporadically or in the setting of polyposis syndromes such as a familial adenomatous polyposis (FAP) (3). Patients can present with obstructive jaundice, cholangitis, bleeding or weight loss. However, early incidental diagnosis in asymptomatic patients is more frequent (4). Most ampullary lesions are adenomas (5,6) that have a risk of malignant transformation by an adenoma-to-carcinoma sequence (7). Thus, ampullary lesions should be resected, either endoscopically or surgically with pancreaticoduodenectomy (PDD) (10) or transduodenal surgical ampullectomy (TSA) (11,12). Although surgical interventions demonstrate convincing rates of complete resection, adverse events have to be considered, in particular following PDD. Therefore, endoscopic papillectomy (EP) is recommended as first line treatment by the European Society for Gastrointestinal Endoscopy for selected noninvasive ampullary lesion (low- and high-grade dysplasia) (13) when R0 resection is feasible. Few data are available regarding treatment of a local recurrence of ampullary tumors whether EP or TSA was performed. In a recent meta-analysis, Heise et al. found recurrences rates of 13% following EP and 9.4% following TSA (14), but recurrences rate up to 32% has been reported following EP (15). The management of these local recurrences remain challenging and poorly standardized.

The aim of the present work was to study the management of local recurrence of ampullary tumors after a first line treatment including EP or TSA with regard to efficacy and complications.

METHODS

Inclusion criteria and data collection

This study used data of a multicenter multinational study including more than 2800 patients with ampullary lesions from 58 participating centers (ESAP-study) (16). Out of the whole database, all consecutive adult patients with a local recurrence of an ampullary neoplasm after initial EP or TSA between 2005 and 2018 were identified.

We collected the medical information from the ESAP study database with additional retrospective medical record review when necessary. Data included age at intervention, gender, co-morbidities, concomitant hereditary polyposis syndrome, clinical presentation, size, morphology and histology of the recurrence. Specific information regarding the interventional procedures was also used. Data were recorded in a preformatted data collection sheet. Adverse events were stratified according to the American Society of Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) complication scale (17,18) for endoscopic procedures, according to the Clavien Dindo classification (19) for surgical procedures and according to the ISGPF (International Study Group of Pancreatic Fistula) for pancreatic fistula classification (20).

The final study protocol was approved by the ethics committee of the Medical Faculty of the University of Leipzig (455/18-ek) in accordance with the declaration of Helsinki, the “Medical Association’s Professional Code of Conduct” and the principles of ICH-GCP guidelines (issued in June 1996, ISO14155 from 2012) and reported according to the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) guidelines (20). Furthermore, local legal and regulatory authorities as well as the medical secrecy and the Federal Data Protection Act was followed.

Statistical analysis

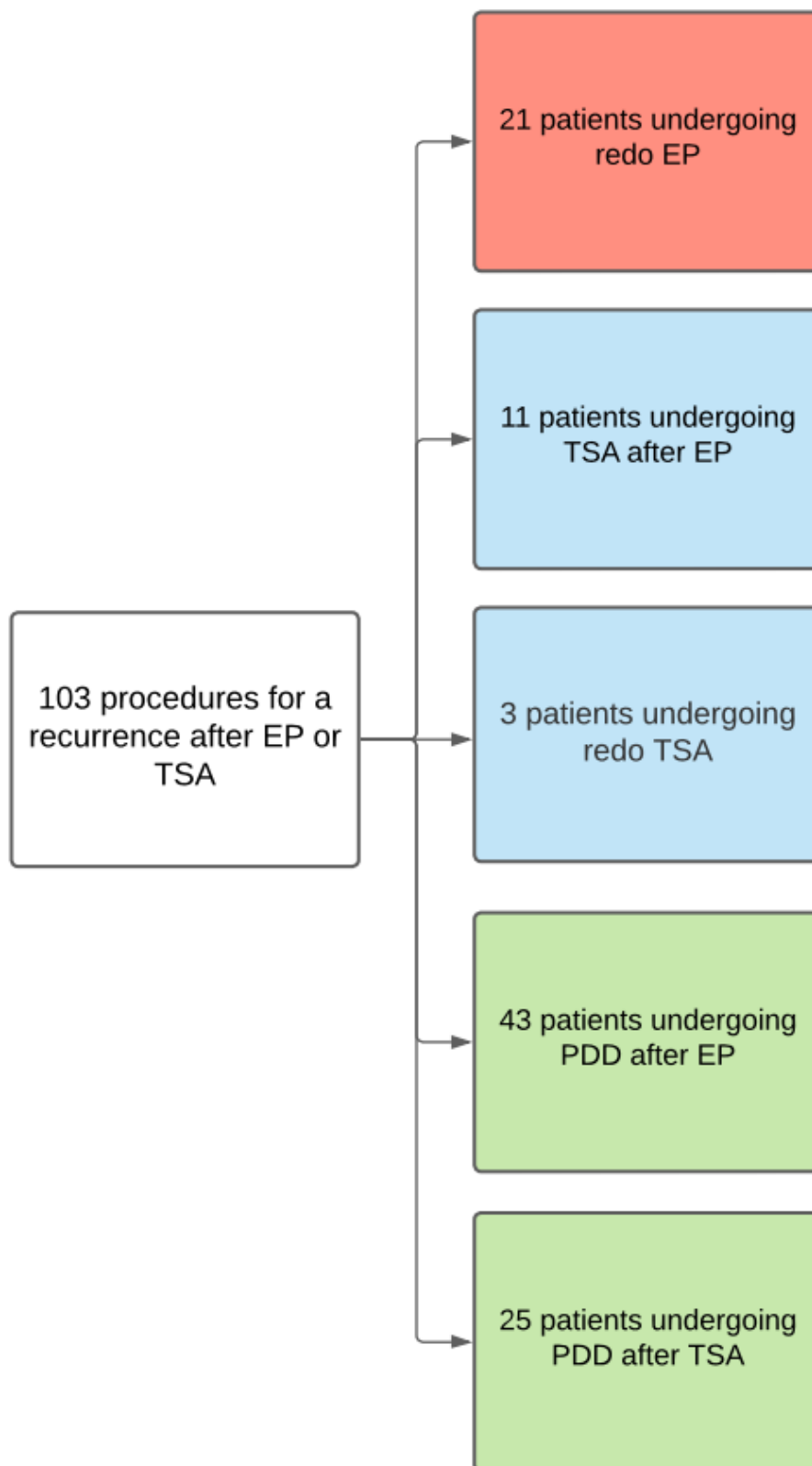
Continuous variables are expressed as median and Interquartile Range (IQR) and/or percentage, as appropriate. Chi-square or Fisher exact tests were used to compare differences in discrete or categorical variables, and the t-test, ANOVA or Kruskal-Wallis test was used for continuous variables. Recurrence was defined as tumor on radiological imaging (lymph node metastases, liver metastases, other metastases) or endoscopic finding in follow-up. Disease-free survival (DFS) was defined as the time between primary procedure and the first evidence of tumor recurrence on imaging/endoscopy. Overall survival (OS) was defined as the time between primary surgery and death or endpoint. Patients were followed up until death or date-point (January 2021). Survival probabilities were estimated with the Kaplan–Meier method and survival was compared between groups with the log rank test. Univariate and multivariate analyses were performed using the Cox proportional hazards regression model to evaluate significant recurrence predictors and their relative role in the cohort. All tests were two sided. For all tests, statistical significance was set at $p < 0.05$. Data were analyzed with STATA 16.1 statistical software (Stata Statistical Software: Release 17. College Station, TX: Stata Corp LP).

RESULTS

Patients and tumors characteristics (Figure 1, Table 1)

Overall, after a median follow-up of 26 months of the whole database, 103 patients presented with local recurrence of an ampullary tumor after a first line local treatment including EP or TSA (**Figure 1**). Patients' and tumour characteristics are shown in **Table 1**. Briefly, after local recurrence, 21 patients underwent a new EP after EP (20.4%), 11 TSA after EP (10.7%), 3 redo TSA (2.9%), 43 PDD after EP (41.7%) and 25 PDD after TSA (24.3%). For the overall cohort, median age was 64 years, 46% of patients were female, the median BMI was 24 kg/m², and patients were mostly ASA 1-2 (62.1%, n = 64) with no differences between the groups. Clinical presentation of recurrence was mostly obstructive jaundice and cholangitis. Patients in PDD group were more frequently symptomatic with higher rates of jaundice (48.5%, n = 33) and cholangitis (26.5%, n = 18) than TSA and EP groups ($p < 0.0001$). Initial pathology after first intervention was mostly non-invasive lesions in EP after EP patients (71.4%, n = 15) and invasive lesions in TSA and PDD patients with respectively 64.3% (n = 9) and 60.3% (n = 41). Upon diagnosis, recurrences were mostly staged usT0/x and usT1 and they were mostly non-invasive recurrences at diagnosis biopsy.

Figure 1: Flow chart of studied population



EP: endoscopic papillectomy; TSA: transduodenal ampullectomy; PDD: pancreatoduodenectomy

Table 1: Demographic and preoperative characteristics of the 103 patients undergoing a rescue procedure for a local recurrence after management of a first ampullary tumor

	Overall population	EP after EP	TSA		PDD		p value (EP vs TSA vs PDD whole group)
			After EP	After TSA	After EP	After TSA	
N (%)	103 (100)	21 (20.4)	14 (13.6)		68 (66)		-
Age (years) (IQR)	64 (56 – 74)	68 (57 – 74)	11 (10.7)	3 (2.9)	43 (41.7)	25 (24.3)	-
Female (n, %)	46 (44.7)	9 (42.9)	65 (57 – 71)	59 (56 – 68)	65 (57 – 74)	61 (51 – 69)	0.9
BMI (kg/m ²) (IQR)	24 (22 – 28)	26 (25 – 28)	6 (54.5)	1 (33.3)	18 (41.9)	12 (48)	-
ASA score 1-2 (n, %)	64 (62.1)	13 (61.9)	25 (24 – 33)	30 (29 – 30)	24 (22 – 28)	23 (21 – 26)	0.07
FAP (n, %)	5 (4.9)	4 (19)	25 (23 – 34)	2 (66.6)	30 (69.8)	13 (52)	0.24
Time to recurrence (months) (IQR)	7 (1 – 21)	15 (1 – 27)	1 (9.1)	0	0	0	-
			5 (3 – 28)		8 (1 – 17)		0.9
			4 (2 – 9)	43 (24 – 46)	7 (2 – 15)	7 (1 – 53)	0.003
Clinical presentation at recurrence (n, %)							0.66
- <i>Jaundice</i>	40 (38.8)	5 (23.8)	2 (18.2)	0	23 (53.5)	10 (40)	-
- <i>Pancreatitis</i>	8 (7.8)	0	0	0	6 (14)	2 (8)	< 0.0001
- <i>Cholangitis</i>	21 (20.4)	1 (4.8)	1 (9.1)	1 (33.3)	13 (30.2)	5 (20)	
- <i>Asymptomatic/Other</i>	34 (33)	15 (71.4)	8 (72.7)	2 (66.6)	1 (2.3)	8 (32)	
Diagnostic endoscopy at recurrence							
- <i>Tumor size (mm) (IQR)</i>	20 (12 – 26)	20 (10 – 27)	13 (6 – 19)	NA	18 (13 – 25)	20 (18 – 30)	0.56
- <i>Intrabiliary extension (n, %)</i>	25 (24.3)	3 (14.3)	4 (36.3)	1 (33.3)	13 (30.2)	4 (16)	
- <i>Intrapancreatic extension (n, %)</i>	10 (9.7)	0	0	1 (33.3)	6 (14)	3 (12)	
Recurrence ultrasonography staging (n, %)							
- <i>usT0/x</i>	69 (67)	20 (95.2)	8 (72.8)	3 (100)	25 (58.1)	13 (52)	
- <i>usTis</i>	7 (6.8)	0	0	0	3 (7)	4 (16)	
- <i>usT1</i>	22 (21.3)	1 (4.8)	3 (27.2)	0	13 (30.2)	5 (20)	0.11
- <i>usT2</i>	5 (4.9)	0	0	0	2 (4.7)	3 (12)	
- <i>usNx</i>	39 (37.9)	2 (9.5)	2 (18.2)	1 (33.3)	22 (51.2)	12 (48)	0.0004
- <i>usN0</i>	61 (59.2)	19 (90.5)	9 (81.8)	2 (66.6)	20 (46.5)	13 (52)	
- <i>us N1</i>	3 (2.9)	0	0	0	1 (2.3)	0	
Diagnosis after first treatment (n, %)							
- <i>Non-invasive</i>	47 (45.6)	15 (71.4)	3 (27.2)	2 (66.6)	3 (7)	24 (96)	0.031
- <i>Invasive cancer</i>	56 (54.4)	6 (28.6)	8 (72.8)	1 (33.3)	40 (93)	1 (4)	
Recurrence histological type at biopsy (n, %)							
- <i>Non-invasive</i>	74 (71.8)	20 (95.2)	10 (90.9)	2 (66.6)	21 (48.7)	21 (84)	0.003
- <i>Invasive cancer</i>	29 (28.2)	1 (4.8)	1 (9.1)	1 (33.3)	22 (51.3)	4 (16)	

IQR: Interquartile Range; BMI: Body Mass Index; ASA: American Society of anaesthesiologists; FAP: Familial Adenomatous Polyposis

Intraprocedural parameters (Table 2)

Concerning patients undergoing redo EP, 33.3% (n = 7) had a biliary duct (BD) stent following procedure, 71.4% (n = 15) had a pancreatic duct (PD) stent following procedure and 28.6% (n = 6) had a complementary argon plasma coagulation (APC) to cauterize residual tissue left after EP.

Within the TSA group, after TSA (2.9%, n = 3) or after EP (10.7%, n = 11), all procedures were led through laparotomy, and all of them were drained. Transcystic drains were used in 27.2% (n = 3) of TSA after EP and 33.3% (n = 1) of TSA after TSA.

For patients undergoing PDD, after TSA (24.3%, n = 25) or after EP (41.7%, n = 43), all procedures were performed through laparotomy except for one, anastomoses were mostly pancreaticojejunostomy, all of them were drained. Median blood loss was 350 mL in PDD group compared to 150 ml in the TSA and no relevant blood loss in the EP group (p < 0.0001).

Table 2: Intraprocedural parameters of the 103 patients undergoing a rescue procedure for a local recurrence after management of a first ampullary tumor

	Overall population	EP after EP	TSA	PDD	p
N (%)	103 (100)	21 (20.4)	14 (13.6)	68 (66)	
Laparotomy (n, %)	80 (77.7)	-	13 (92.9)	67 (98.5)	0.31
Duodenotomy size (mm) (IQR)	40 (40 – 50)	-	40 (40 – 42.5)	-	-
Anastomosis (n, %)					
- <i>pancreaticojejunostomy</i>	51 (49.5)	-	-	51 (75)	-
- <i>pancreaticogastrostomy</i>	17 (16.5)		-	17 (25)	
Surgical drain (n, %)	81 (78.6)	-	13 (92.9)	68 (100)	0.17
Transcystic drain (n, %)	8 (7.8)	-	4 (28.6)	4 (5.9)	0.02
Blood loss (mL) (IQR*)	325 (200 – 600)	0	150 (63 – 200)	350 (280 – 500)	<0.0001
BD stent after EP (n, %)	7 (6.8)	7 (33.3)	-	-	-
PD stent after EP (n, %)	15 (14.6)	15 (71.4)	-	-	-
Complementary APC (n, %)	6 (5.8)	6 (28.6)	-	-	-

IQR: interquartile range; BD: biliary duct; PD: pancreatic duct; APC: argon plasma coagulation

Complications following endoscopic and surgical procedures (Table 3 and Supplemental Table 1)

In the redo EP group, complications were mostly mild/moderate according to the ASGE endoscopic adverse events scale (23.8%, n = 5). One patient (4.8%) had a severe ASGE complication, *i.e.* duodenal perforation and a severe pancreatitis requiring rehospitalisation and transgastric endoscopic drainage of an abdominal collection. Remaining complications were 4 mild pancreatitis (19%), 1 associated with a cholangitis (4.8%), and 1 haemorrhage (4.8%) that needed endoscopic reintervention. Median hospital stay was 6 days and there was no mortality and no need for surgical intervention.

For TSA patients, complications were mostly Clavien Dindo 1-2 for TSA after EP (81.8%, n = 9) and 3-4 for redo TSA (66.6%, n = 2). For TSA after EP, complications were 1 (9.1%) biliary stenosis and 1 (9.1%) haemorrhage with the need for 2 reinterventions: 1 surgical (9.1%) and 1 endoscopic (9.1%). For redo TSA, complications were 1 (33.3%) pancreatic stenosis and 1 (33.3%) duodenal fistula with the need for 2 surgical reinterventions (66.6%). Median hospital stay was identical for both groups (14 days) and there was no postoperative mortality.

Concerning PDD, complications were mostly Clavien Dindo grade I-II (49.5%, n = 51), median hospital stay was identical (18 days) for both groups.

In PDD after EP group, there were 27 (62.8%) Clavien Dindo I-II complications: 3 grade A pancreatic fistulas (PF) (7%), 7 grade B PF (16.3%), 4 haemorrhages (9.3%), 8 delayed gastric emptying (DGE) (18.6%), 1 (2.3%) acute pancreatitis and 1 chyle leak (2.3%). 3 grade B PF (7%) were associated with DGE and 1 (2.3%) with haemorrhage. There were 12 (27.9%) Clavien Dindo III-IV complications: 6 grade C FP (14%), 6 haemorrhages (14%), 5 DGE (11.6%), 1 biliary fistula (2.3%) and 1 duodenal fistula (2.3%). 3 grade C FP (7%) were associated with haemorrhages, 3 (7%) with DGE. Biliary fistula was associated with DGE. Reinterventions for Clavien Dindo IIIa complications were 2 (4.7%) radiological drainages of

abdominal collections, and for grades IIIb-IV were 1 (2.3%) radiological drainage and 9 (20.9%) redo surgeries. There was 1 (2.3%) Clavien Dindo grade V complication due to an haemorrhage with an attempt to radiological embolization that could not prevent death.

In PDD after TSA group, there were 14 (56%) Clavien Dindo I-II complications: 3 grade A PF (12%), 2 chyle leaks (8%), 1 DGE (4%) associated with one of the chyle leaks. There were 3 (12%) Clavien Dindo III-IV complications: 2 grade C PF (8%), 1 haemorrhage (4%), 1 DGE (4%) and 1 biliary fistula (4%). Grade C PF were associated with haemorrhage and DGE. Reinterventions were radiological (4%, $n = 1$) and surgical (8%, $n = 2$), all under general anaesthesia. Clavien Dindo V complication (4%, $n = 1$) was due to a haemorrhage with no reintervention.

Clavien-Dindo grading was mostly I-II between TSA and PDD group (71.4% and 60.3%, $p = 1.00$). However, type of reinterventions differed: EP group had more endoscopic reinterventions (9.5%, $n = 2$), TSA group had more surgical reinterventions (21.4%, $n = 3$) and PDD group had more radiological reinterventions (7.4%, $n = 5$) ($p = 0.009$). As expected, median hospital stay was shorter for EP patients with 6 days vs 13 days for TSA and 18 days for PDD ($p < 0.0001$). Eventually, there was no statistical difference between EP patients with severe to fatal ASGE complications and TSA and PDD patients with Clavien-Dindo III or more complications ($p = 0.1$).

For all patients with non-invasive histology at diagnosis of recurrence (**Supplemental Table 1**), mortality and morbidity were not different between the three groups ($p = 0.99$). Type of reintervention is different, predominantly endoscopic (10%, $n = 2$) for EP group, surgical for TSA (16.7%, $n = 2$) and radiological for PDD (16.7%, $n = 7$) ($p = 0.004$). Hospital stay is still shorter for EP group (7 days *versus* 13 and 18 days, $p < 0.0001$).

Table 3: Postoperative outcomes of the 103 patients undergoing a rescue procedure for a local recurrence after management of a first ampullary tumor

	Overall population	EP after EP	TSA		PDD		p value (EP vs TSA vs PDD whole group)
			After EP	After TSA	After EP	After TSA	
N (%)	103 (100)	21 (20.4)	14 (13.6)		68 (66)		-
Complications (n, %)			11 (10.7)	3 (2.9)	43 (41.7)	25 (24.3)	-
- <i>Clavien Dindo I-II</i>	51 (49.5)	-	9 (81.8)	1 (33.3)	27 (62.8)	14 (56)	1.00
- <i>Clavien Dindo III-IV</i>	19 (18.4)	-	2 (18.2)	2 (66.6)	12 (27.9)	3 (12)	
- <i>Clavien Dindo V</i>	2 (1.9)		0	0	1 (2.3)	1 (4)	
ASGE endoscopic adverse events (n, %)							
- <i>Mild/moderate</i>	5 (4.9)	5 (23.8)			-		-
- <i>Severe/fatal</i>	1 (0.9)	1 (4.8)			-		
Sepsis (n, %)	17 (16.5)	1 (4.8)	1 (9.1)	1 (33.3)	12 (27.9)	2 (8)	0.25
Acute pancreatitis (n, %)	5 (4.9)	4 (19)	0	0	1 (2.3)	0	0.009
Delayed gastric emptying (n, %)	15 (14.6)	0	0	0	13 (30.2)	2 (8)	0.009
Pancreatic fistula (n, %)							
- <i>ISGPF A</i>	6 (5.8)	0	0	0	3 (7)	3 (12)	1.00
- <i>ISGPF B</i>	7 (6.8)	0	0	0	7 (16.3)	0	
- <i>ISGPF C</i>	8 (7.8)	0	0	0	6 (14)	2 (8)	
Biliary fistula (n, %)	2 (1.9)	0	0	0	1 (2.3)	1 (4)	1.00
Pancreatic stenosis (n, %)	1 (0.9)		0	1 (33.3)	0	0	0.14
Biliary stenosis (n, %)	1 (0.9)	0	1 (9.1)	0	0	0	0.14
Duodenal fistula (n, %)	3 (2.9)	1 (4.8)	0	1 (33.3)	1 (2.3)	0	0.11
Chyle fistula (n, %)	3 (2.9)	0	0	0	1 (2.3)	2 (8)	1.00
Haemorrhage (n, %)	13 (12.6)	1 (4.8)	1 (9.1)	0	10 (23.2)	1 (4)	0.41
Reintervention needed (n, %)							
- <i>Surgical</i>	14 (13.6)	0	1 (9.1)	2 (66.6)	9 (20.9)	2 (8)	0.009
- <i>Endoscopic</i>	3 (2.9)	2 (9.5)	1 (9.1)	0	0	0	
- <i>Radiological</i>	5 (4.9)	0	0	0	4 (9.3%)	1 (4)	
Hospital stay (days) (IQR)	15 (9 – 21)	6 (3 – 8)	13 (12 – 22)		18 (13 – 25)		<0.0001
			14 (12 – 20)	14 (12 – 24)	18 (13 – 26)	18 (14 – 23)	-

ASGE: American Society of Gastrointestinal Endoscopy; ISGPF: International Study Group of Pancreatic Fistula; IQR: interquartile range

Pathology results (Table 4, Supplemental Table 2)

In the redo EP group, tumours were almost all adenomas (95.2%, n = 20) except for one (4.8%) that was a pT1a adenocarcinoma. Resection was mostly R0 with 81% R0 (n = 17) in the redo EP group.

In the TSA after EP and redo TSA groups, recurrences were mostly adenomas, with respectively 81.8% (n = 9) and 66.6% (n = 2). Remaining patients had adenocarcinomas, respectively 18.2% (n = 2) with 9.1% pT1a (n = 1) and 9.1% pT1b (n = 1) and 33.3% pT1a (n = 1). Resection was mostly R0 with 81.8% R0 (n = 9) in the TSA after EP group, 100% (n = 3) in the redo TSA group,

In the PDD after EP and PDD after TSA groups, recurrences were adenomas in respectively 20.9% (n = 9) and 20% (n = 5) of cases. Others were adenocarcinomas: pT1a in respectively 16.3% (n = 7) and 12% (n = 3) of cases, and pT2 in respectively 34.8% (n = 15) and 48% (n = 12) of cases. PDD after EP and after TSA were mostly pN0 with respectively 62.8% (n = 27) and 96% (n = 24). PDD after EP however had 32.5% (n = 14) of pN1 and 4.7% (n = 2) of N2. Resection was mostly R0 with 97.8% R0 (n = 42) in the PDD after EP group and 84% R0 (n = 21) in the PDD after TSA group.

To sum up, there were more adenocarcinomas in patients having PDD with 79.4% (n = 54) *versus* 21.4% (n = 3) for TSA and 4.8% (n = 1) for redo EP ($p < 0.0001$). These adenocarcinomas were mostly pT1a (14.7%, n = 10) and pT2 (39.7%, n = 27). They were mostly pN0 (75%, n = 51) in PDD patients. There was also more microvascular and lymphovascular invasion in PDD patients with 20.6% (n = 14) *versus* 0 for EP and TSA groups ($p = 0.01$).

For all patients with non-invasive histology at first biopsy of recurrence (**Supplemental Table 2**), 56.8% (n = 42) of them were adenomas, with 100% of tumors in EP group (n = 20), 83.3% of tumors in TSA group (n = 10) and only 28.6% of tumors in PDD group (n = 12) ($p <$

0.0001). Repartition of pT stages is similar to total study population in PDD group with mostly pT1 (28.6%, n = 12) and pT2 (33.3%, n = 14). R0 resection is similar in the three groups (p = 0.81).

Table 4: Pathology results of the 103 patients undergoing a rescue procedure for a local recurrence after management of a first ampullary tumor

	Overall population	EP after EP	TSA		PDD		p value (EP vs TSA vs PDD whole group)
			After EP	After TSA	After EP	After TSA	
N (%)	103 (100)	21 (20.4)	14 (13.6)		68 (66)		-
			11 (10.7)	3 (2.9)	43 (41.7)	25 (24.3)	-
Adenoma (n, %)	45 (43.7)	20 (95.2)	9 (81.8)	2 (66.6)	9 (20.9)	5 (20)	<0.0001
Adenocarcinoma (n, %)	58 (56.3)	1 (4.8)	2 (18.2)	1 (33.3)	34 (79.1)	20 (80)	<0.0001
pT stage (n, %)							
- Adenoma	45 (43.7)	20 (95.2)	9 (81.8)	2 (66.6)	9 (20.9)	5 (20)	
- PTis	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (4)	
- pT1a	13 (12.6)	1 (4.8)	1 (9.1)	1 (33.3)	7 (16.3)	3 (12)	
- pT1b	9 (8.7)	0	1 (9.1)	0	6 (14)	2 (8)	<0.0001
- pT2	27 (26.3)	0	0	0	15 (34.8)	12 (48)	
- pT3a	4 (3.9)	0	0	0	3 (7)	1 (4)	
- pT3b	4 (3.9)	0	0	0	3 (7)	1 (4)	
R0 resection (n, %)	92 (89.3)	17 (81)	9 (81.8)	3 (100)	42 (97.8)	21 (84)	0.2

Survival and recurrence analysis (Table 5, Supplemental Table 3, and figure 2,3)

For redo EP patients, median follow-up (FU) was 30 months and recurrences were only local (42.9%). Overall, 42.9% of patients (n = 9) recurred. Median time to recurrence was 9 months. Recurrence treatment was argon plasma coagulation (APC) (14.3%, n = 3), endoscopic mucosectomy (19%, n = 4) and PDD (9.5%, n = 2). Three years DFS and overall survival (OS) were 84% and 100% respectively.

Overall, 21.4% (n = 3) TSA patients had a recurrence, with a median of 1 month to recurrence. In the TSA after EP group, median FU was 45 months and recurrences were local (9.1%, n = 1) and metastatic (9.1%, n = 1). Local recurrence was treated with RFA (9.1%, n = 1) and metastatic recurrence was treated with best supportive care (9.1%, n = 1). In the redo TSA group, FU was 23 months and recurrence was only local in 1 patient (33.3%), treated with argon plasma coagulation (APC). Three years DFS and OS were 68% and 85% for the whole TSA group.

Overall, 19.1% (n = 13) PDD patients had a recurrence, with a median of 17 months to recurrence. In the PDD after EP group, median FU was 40 months and recurrences were local (2.3%, n = 1) and metastatic (14%, n = 6). All recurrences were treated with chemo/radiotherapy (14%, n = 6) except for one metastatic recurrence (2.3%, n = 1) that was treated with best supportive care. In the PDD after TSA group, median FU was 22 months and recurrences were local (4%, n = 1) and metastatic (20%, n = 5). Recurrences were treated with chemo/radiotherapy (12%, n = 3) and best supportive care (12%, n = 3). Three years DFS and OS were both 87% in the PDD after EP group; 68% and 79% respectively in the PDD after TSA group. Recurrence treatment was chemo/radiotherapy in respectively 14% and 12% and/or best supportive care in respectively 2.3% and 12%.

Recurrences were more frequently metastatic in PDD group with 16.2% (n = 11) vs 7.1% (n = 1) for TSA group and 0 for EP group (p = 0.0001). Recurrence treatment was also

different, with more local therapies (APC, RFA, endoscopic mucosectomy) in EP and TSA groups compared to more systemic therapies in PDD group ($p < 0.0001$).

Three years OS was not different between TSA and PDD groups ($p = 0.51$) and TSA and EP groups ($p = 0.2$); EP and PDD groups ($p = 0.09$). Three years DFS was not different between TSA and PDD groups ($p = 0.43$), TSA and EP groups ($p = 0.18$) and PDD and EA groups ($p = 0.44$).

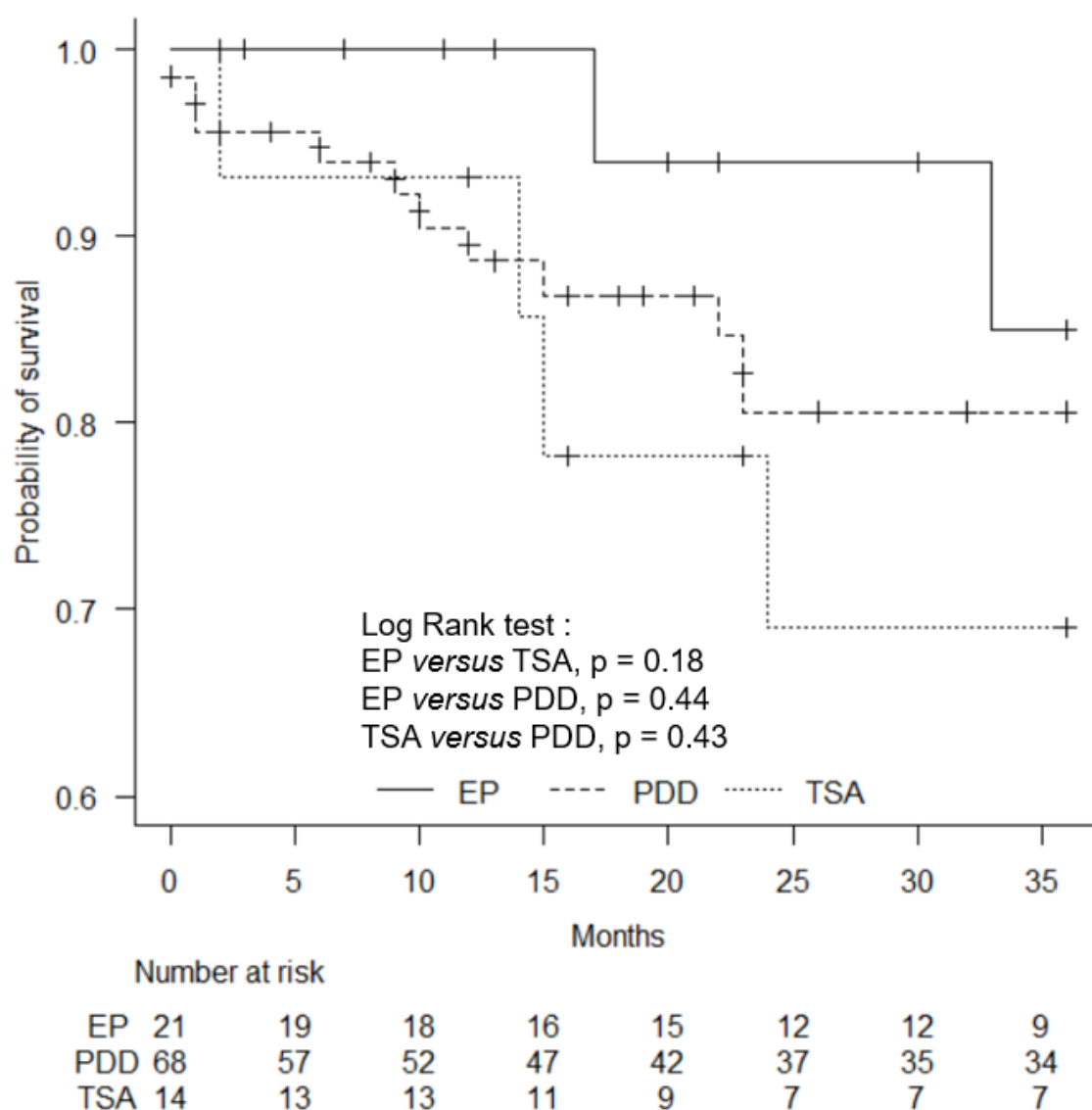
For all patients with non-invasive histology at diagnosis of recurrence (**Supplemental Table 3**), survival outcomes were comparable with those from the whole cohort.

Table 5: Survival and recurrence analysis of the 103 patients undergoing a rescue procedure for a local recurrence after management of a first ampullary tumor

	Overall population	EP after EP	TSA		PDD		p value (EP vs TSA vs PDD whole group)
			After EP	After TSA	After EP	After TSA	
N (%)	103 (100)	21 (20.4)	14 (13.6)		68 (66)		-
			11 (10.7)	3 (2.9)	43 (41.7)	25 (24.3)	-
Median follow up (months) (IQR)	32 (13 – 61)	30 (17 – 62)	33 (15 – 59)		34 (10 – 61)		0.96
			45 (15 – 67)	23 (18 – 23)	40 (11 – 61)	22 (10 – 56)	-
2 nd recurrence (n, %)							
- Local	13 (12.6)	9 (42.9)	1 (9.1)	1 (33.3)	1 (2.3)	1 (4)	0.0001
- Metastatic	12 (11.7)	0	1 (9.1)	0	6 (14)	5 (20)	
Time to recurrence (months) (IQR)	10 (2 – 30.5)	9 (6 – 32)	1 (0 – 1)		17 (7 – 26)		0.22
			0 (0 – 1)	0 (0 – 1)	22 (12 – 28)	15 (13 – 16)	-
Disease free survival at 3 years	79%	84%	73%		87%	68%	-
Overall survival at 3 years	88%	100%	100%		87%	79%	-
Recurrence treatment, n (%)							
- APC	4 (3.9)	3 (14.3)	0	1 (33.3)	0	0	
- RFA	1 (0.9)	0	1 (9.1)	0	0	0	
- Endoscopic mucosectomy	4 (3.9)	4 (19)	0	0	0	0	
- TSA	0	0	0	0	0	0	p < 0.0001
- PDD	2 (1.9)	2 (9.5)	0	0	0	0	
- Chemo/Radiot herapy	9 (8.7)	0	0	0	6 (14)	3 (12)	
- Best supportive care	5 (4.9)	0	1 (9.1)	0	1 (2.3)	3 (12)	

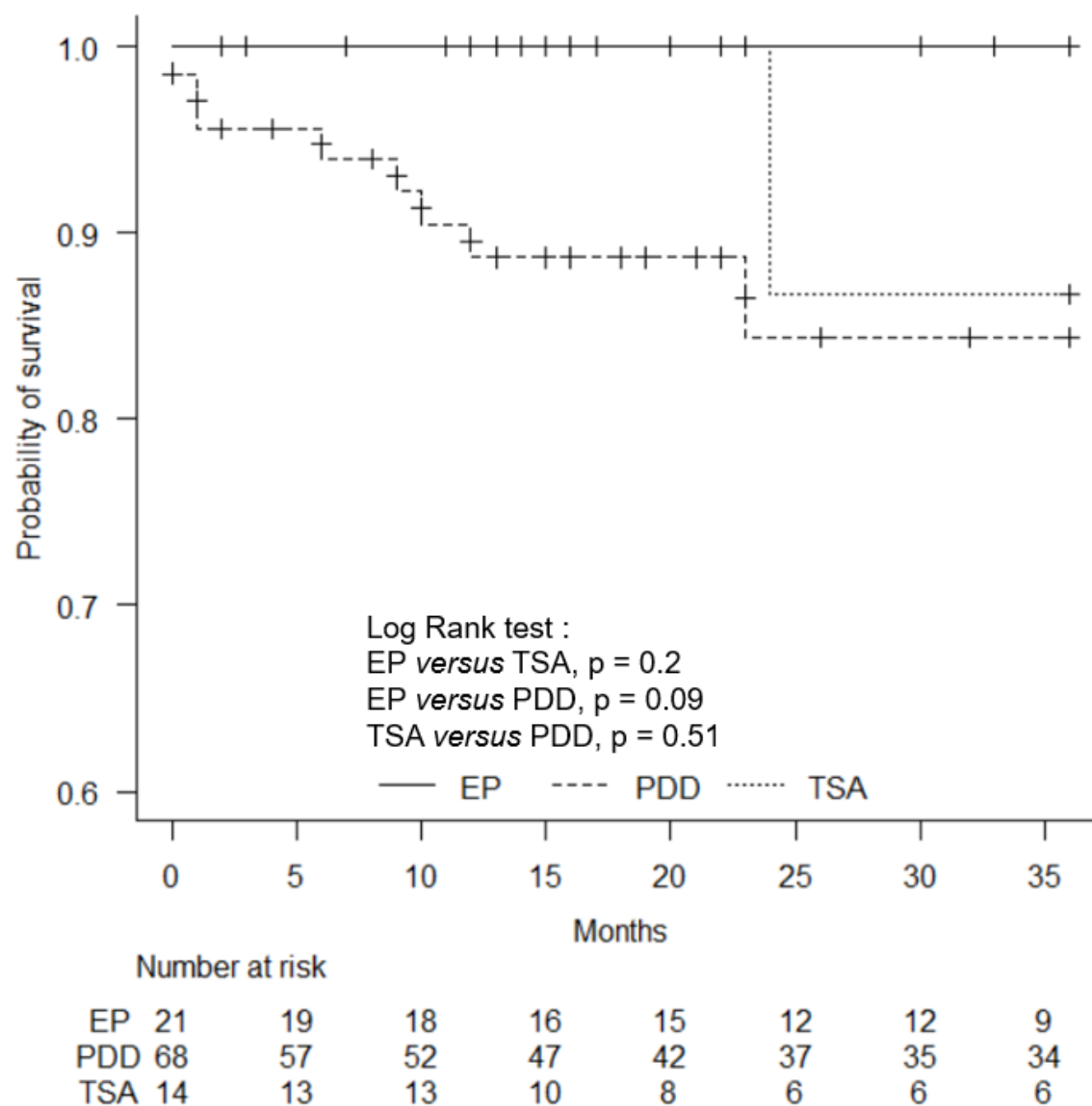
IQR: interquartile range; APC: argon plasma coagulation ; RFA: radiofrequency ablation

Figure 2: Three-year disease-free survival following 103 rescue procedures in the management of locally recurrent ampullary tumours



EP: endoscopic papillectomy; TSA: transduodenal ampullectomy; PDD: pancreatoduodenectomy

Figure 3: Three-year overall survival following 103 rescue procedures in the management of locally recurrent ampullary tumours



EP: endoscopic papillectomy; TSA: transduodenal ampullectomy; PDD: pancreatoduodenectomy

DISCUSSION

Ampullary tumors are rare neoplasms, and their therapeutic management is challenging with low level of evidence. Scientific literature on management of recurrence after a first line treatment is even more scarce, and treatment of local recurrences of ampullary lesions are mainly based on local expertise. In a recent meta-analysis, Heise et al. found recurrences rate of 13% following EP and 9.4% following TSA (14), and a recurrence rate up to 32% has been reported following EP depending on patients and tumor selection (15). Current endoscopic guidelines recommend EP for selected patients *i.e.* for small lesion (< 30 mm) with no sign of carcinoma, no ulceration, soft tissue and clear margins (22). However, invasive cancers, in particular advanced stages, should be treated surgically. TSA seems to have satisfying oncological results in pTis and pT1 N0 tumors (23), with better surgical outcomes than PDD (24). Nevertheless, there is no evidence for the treatment of local recurrences of ampullary lesions. So far, the role of surgery and local therapy in recurrent ampullary lesions has not been evaluated and the few data available associate palliative surgery of symptomatic peri-ampullary recurrences with a high morbidity of 86% and a short median of survival of 45 days (25, 26). Other authors highlight the efficiency, in terms of local control and survival, of proton beam radiation and chemotherapy on recurrences (25, 27). Therefore, concerning management of recurrences in a non-palliative setting, no consensual role for local therapy and/or surgery is based on evidence. Endoscopy remains one of the most used options for non-invasive lesions and early ampullary cancers (28). In a recent study, Takahashi et al. (29) suggest that incomplete endoscopic resection (*i.e.* R1) of pTis to pT1b ampullary lesions are associated with ampullary lesions recurrences after EP. In their cohort, non-invasive recurrences were managed with EP whereas invasive recurrences were managed with PDD or BSC and only one recurrent patient had a second retreatment. Therefore, they advocate for surgical treatment of recurrences with intraductal extension and/or invasive recurrence. APC and RFA seem to be useful for tiny residual lesions (30) but their role in recurrence treatment of ampullary lesions is not known.

Considering our results, it appears that patient selection is key in the management of patient after first EP/TSA to decide whether redo EP, TSA or PDD is the best option, knowing the different morbidity of these 3 procedures. Preprocedure careful screening of the recurrence with imaging (at least CT scanner) and endoscopic ultrasonography with biopsy is mandatory. Initial diagnosis after first interventions were mostly invasive lesions (54.4%) whereas recurrences were mostly at a non-invasive stage (71.8%). Active monitoring and biopsy may allow to treat mostly non-invasive recurrences.

Redo EP seems to be efficient, with high R0 rate (81%, $n = 17$), 28.6% ($n = 6$) complications with only one (4.8%) severe/fatal according to the ASGE scale. TSA, after EP or redo TSA, also had a high R0 rate (85.7%, $n = 12$), mostly Clavien Dindo I-II complications (71.4%, $n = 10$), and TSA is the group with the most Clavien Dindo III-IV complications (28.6%, $n = 4$). PDD, after EP or TSA, had a high R0 rate (92.6%, $n = 63$) which is intuitive, considering it is the most radical procedure. However, it is not different from redo EP and TSA group ($p = 0.2$). Complications were mostly Clavien Dindo I-II (60.3%, $n = 41$) and this is the only group with mortality (2.9%, $n = 2$). Severe to fatal ASGE complications and Clavien-Dindo III or more complications were not statistically different ($p = 0.1$). Three-year OS and DFS were comparable.

Our data indicate that non-invasive recurrences from tumors initially treated with EP or TSA (*i.e.*, low- and high-grade dysplasia) should preferably undergo a new EP or TSA to achieve R0 resection and was associated with fewer complications and improved survival. PDD seems to be more suitable for invasive T1 and more advanced tumors but recommendations for recurrences are scarce and this is only a retrospective cohort. Patients' general condition must also weigh in the procedure choice, especially given the morbidity of PDD.

Our study has some limitations. First, this is a retrospective work and based on the nature of such a study, a selection bias cannot be excluded as patient with invasive recurrence were

more frequently treated with PDD. On the other hand, this observation may reflect daily practice as EP is an inappropriate therapy for advanced stage carcinomas. Another concern is, that histologic subtype and tumor stage of recurrences were not equally distributed between the different reintervention groups. Nevertheless, this is to our knowledge, the largest series to provide evidence on the management of local ampullary tumor recurrences. Furthermore, this a multi-institutional series with 58 centers, allows to represent a great variety of management, and a good overview of real-life practice.

To conclude, we provide evidence for the management of recurrent ampullary lesions after endoscopic or surgical interventions. Our data indicate that EP is an adequate therapy for non-invasive recurrences or early cancers if technically feasible. TSA is an acceptable alternative and PDD should be reserved for invasive lesions with nodal involvement.

LEGENDS TO FIGURES AND TABLES

Table 1: Demographic and preoperative characteristics of the 103 patients undergoing a rescue procedure for a recurrence after management of a first ampullary tumor

Table 2: Intraprocedural parameters of the 103 patients undergoing a rescue procedure for a recurrence after management of a first ampullary tumor

Table 3: Postoperative outcomes of the 103 patients undergoing a rescue procedure for a recurrence after management of a first ampullary tumor

Table 4: Pathology results of the 103 patients undergoing a rescue procedure for a recurrence after management of a first ampullary tumor

Table 5: Survival and recurrence analysis of the 103 patients undergoing a rescue procedure for a recurrence after management of a first ampullary tumor

Supplemental table 1: Postoperative outcomes of the 74 patients undergoing a rescue procedure for a local recurrence of a first ampullary tumor and with a non-invasive tumor at first biopsy

Supplemental Table 2: Pathology results of the 74 patients undergoing a rescue procedure for a local recurrence of a first ampullary tumor and with a non-invasive tumor at first biopsy

Supplemental Table 3: Survival and recurrence analysis of the 74 patients undergoing a rescue procedure for a local recurrence of a first ampullary tumor and with a non-invasive tumor at first biopsy

Figure 1: Flow chart of studied population

Figure 2: Three-year disease-free survival following 103 rescue procedures in the management of locally recurrent ampullary tumours

Figure 3: Three-year overall survival following 103 rescue procedures in the management of locally recurrent ampullary tumours

REFERENCES

- 1 – Westgaard A, Tafjord S, Farstad IN, Cvancarova M, Eide TJ, Mathisen O, Clausen OP, Gladhaug IP. Pancreatobiliary versus intestinal histologic type of differentiation is an independent prognostic factor in resected periampullary adenocarcinoma. *BMC Cancer*. 2008 Jun 11;8:170
- 2 – Branum GD, Pappas TN, Meyers WC. The management of tumors of the ampulla of Vater by local resection. *Ann Surg* 1996;224:621-627
- 3 – Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009 Oct 12;4:22. doi: 10.1186/1750-1172-4-22
- 4 – Bouvet M, Gamagami RA, Gilpin EA, et al: Factors influencing survival after resection for periampullary neoplasms. *Am J Surg* 2000;180:13–17
- 5 – Treitschke F, Beger HG. Local resection of benign periampullary tumors. *Ann Oncol* 1999;10 Suppl 4:212-214
- 6 – Allgaier HP, Schwacha H, Kleinschmidt M, Thimme R, Schöffel U, Blum HE. Ampullary hamartoma: A rare cause of biliary obstruction. *Digestion* 1999;60:497-500
- 7 – Stolte M, Pscherer C. Adenoma-carcinoma sequence in the papilla of Vater. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:376-3
- 8 - Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). SEER*Stat database: Incidence-SEER regs limited-use, Nov 2006 sub (1973–2005 varying)-linked to county attributes-total U.S., 1969–2004 counties. Program ()
- 9 – Albores-Saavedra, J.; Schwartz, A.M.; Batich, K.; Henson, D.E. Cancers of the ampulla of vater: Demographics, morphology, and survival based on 5,625 cases from the SEER program. *J. Surg. Oncol*. 2009, 100, 598–605

- 10 – Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of vater. *Ann Surg* 1935;102:763-779
- 11 – Halsted WS. Contributions to the surgery of the bile passages, especially of the common bile duct. *Boston Med Surg J* 1899; 141:645-654
- 12 – de Castro SM, van Heek NT, Kuhlmann KF, Busch OR, Offerhaus GJ, van Gulik TM, Obertop H, Gouma DJ. Surgical management of neoplasms of the ampulla of Vater: local resection or pancreatoduodenectomy and prognostic factors for survival. *Surgery*. 2004 Nov;136(5):994-1002
- 13 – Vanbiervliet G, Strijker M, Arvanitakis M, Aelvoet A, Arnelo U, Beyna T, Busch O, Deprez PH, Kunovsky L, Larghi A, Manes G, Moss A, Napoleon B, Nayar M, Pérez-Cuadrado-Robles E, Seewald S, Barthet M, van Hooft JE. Endoscopic management of ampullary tumors: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2021 Apr;53(4):429-448. doi: 10.1055/a-1397-3198. Epub 2021 Mar 16
- 14 – Heise C, Abou Ali E, Hasenclever D, Auriemma F, Gulla A, Regner S, Gaujoux S, Hollenbach M. Systematic Review with Meta-Analysis: Endoscopic and Surgical Resection for Ampullary Lesions. *J Clin Med*. 2020 Nov 10;9(11):3622
- 15– Spadaccinie, M.; Fugazza, A.; Frazzoni, L.; Di Leo, M.; Auriemma, F.; Carrara, S.; Maselli, R.; Galtieri, P.A.; Chandrasekar, V.T.; Fuccio, L.; et al. Endoscopic papillectomy for neoplastic ampullary lesions: A systematic review with pooled analysis. *United Eur. Gastroenterol. J*. 2019, 8, 44–51
- 16 – Hollenbach M, Ali EA, Auriemma F, Gulla A, Heise C, Regner S, Gaujoux S. Study Protocol of the ESAP Study: Endoscopic Papillectomy vs. Surgical Ampullectomy vs. Pancreaticoduodenectomy for Ampullary Neoplasm-A Pancreas2000/EPC Study. *Front Med (Lausanne)*. 2020 May 6;7:152

- 17 – ASGE Standards of Practice Committee, Chandrasekhara V, Khashab MA, Muthusamy VR, Acosta RD, Agrawal D, Bruining DH, Eloubeidi MA, Fanelli RD, Faulx AL, Gurudu SR, Kothari S, Lightdale JR, Qumseya BJ, Shaukat A, Wang A, Wani SB, Yang J, DeWitt JM. Adverse events associated with ERCP. *Gastrointest Endosc*. 2017 Jan;85(1):32-47
- 18 – ASGE Technology Committee, Navaneethan U, Thosani N, Goodman A, Manfredi M, Pannala R, Parsi MA, Smith ZL, Sullivan SA, Banerjee S, Maple JT. Radiofrequency ablation devices. *VideoGIE*. 2017 Sep 28;2(10):252-259
- 19 – 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 Aug;240(2):205-13
- 20 – Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery*. 2017;161(3):584-591. doi:10.1016/j.surg.2016.11.014
- 21 – von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg*. 2014 Dec;12(12):1495-9
- 22 – Binmoeller KF, Boaventura S, Ramsperger K, Soehendra N. Endoscopic snare excision of benign adenomas of the papilla of Vater. *Gastrointest Endosc*. 1993;39: 127-131
- 23 – Jung YK, Paik SS, Choi D, Lee KG. Transduodenal ampullectomy for ampullary tumor. *Asian J Surg*. 2021 May;44(5):723-729. doi: 10.1016/j.asjsur.2020.12.021. Epub 2021 Jan 21.
- 24 – Kahn MB, Rush BF, Jr. The overlooked technique of ampullary excision. *Surg Gynecol Obstet*. 1989;169: 253-254

- 25 – Ahn DH, Bekaii-Saab T. Ampullary cancer: an overview. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014;112-5
- 26 – Boone BA Moser AJ, Mock BK et al. Palliative reoperation for recurrent perampullary adenocarcinoma: Primum non nocer? *J Clin Oncol*. 2012;30
- 27 – Plastaras JP, Berman A, Apisarnthanarax S, et al. Proton reirradiation of locally recurrent pancreatic and ampullary adenocarcinomas. *J Clin Oncol*. 2012;30
- 28 – De Palma GD. Endoscopic papillectomy: indications, techniques, and results. *World J Gastroenterol*. 2014 Feb 14;20(6):1537-43
- 29 – Takahashi K, Ozawa E, Yasuda I, et al. Predictive factor of recurrence after endoscopic papillectomy for ampullary neoplasms. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2021;28(7):625-634. doi:10.1002/jhbp.992
- 30 – Yasuda I, Kobayashi S, Takahashi K, et al. Management of Remnant or Recurrent Lesions after Endoscopic Papillectomy. *Clin Endosc*. 2020;53(6):659-662. doi:10.5946/ce.2019.171

SUPPLEMENTAL MATERIAL

Supplemental table 1: Postoperative outcomes of the 74 patients undergoing a rescue procedure for a local recurrence of a first ampullary tumor and with a non-invasive tumor at first biopsy

	Overall population	EP after EP	TSA	PDD	p
N (%)	74 (100)	20 (27)	12 (16.2)	42 (56.8)	-
Complications (n, %)					
- <i>Clavien I-II</i>	35 (47.3)	-	9 (75)	26 (61.9)	0.99
- <i>Clavien III-IV</i>	10 (13.5)	-	3 (25)	7 (16.7)	
- <i>Clavien V</i>	2 (2.7)	-	0	2 (4.8)	
ASGE endoscopic adverse events (n, %)					
- <i>Mild/moderate</i>	5 (6.8)	5 (25)	-	-	-
- <i>Severe/fatal</i>	1 (1.4)	1 (5)	-	-	
Sepsis (n, %)	2 (2.7)	0	1 (8.3)	4 (9.5)	0.43
Acute pancreatitis (n, %)	4 (5.4)	4 (20)	0	0	0.008
Delayed gastric emptying (n, %)	4 (5.4)	0	0	4 (9.5)	0.008
Pancreatic fistula (n, %)					
- <i>ISGPS A</i>	5 (6.8)	0	0	5 (11.9)	1.00
- <i>ISGPS B</i>	1 (1.4)	0	0	1 (2.4)	
- <i>ISGPS C</i>	3 (4.1)	0	0	3 (7.1)	
Biliary fistula (n, %)	0	0	0	0	1.00
Pancreatic stenosis (n, %)	1 (1.4)	0	1 (8.3)	0	0.16
Biliary stenosis (n, %)	1 (1.4)	0	1 (8.3)	0	0.16
Duodenal fistula (n, %)	1 (1.4)	1 (5)	0	0	0.43
Chyle fistula (n, %)	2 (2.7)	0	0	2 (4.8)	1.00
Hemorrhage (n, %)	10 (13.5)	1 (5)	1 (8.3)	8 (19)	0.37
Reintervention needed (n, %)	7 (9.5)	0	2 (16.7)	5 (11.9)	0.004
- <i>Surgical</i>	3 (4.1)	2 (10)	1 (8.3)	0	
- <i>Endoscopic</i>	7 (9.5)	0	0	7 (16.7)	
- <i>Radiological</i>					
Hospital stay (days) (IQR)	13 (8 - 21)	7 (3 - 8)	13 (11 - 20)	18 (14 - 24)	<0.0001

ASGE: American Society of Gastrointestinal Endoscopy; ISGPF: International Study Group of Pancreatic Fistula; IQR: interquartile range

Supplemental Table 2: Pathology results of the 74 patients undergoing a rescue procedure for a local recurrence of a first ampullary tumor and with a non-invasive tumor at first biopsy

	Overall population	EP after EP	TSA	PDD	P
N (%)	74 (100)	20 (27)	12 (16.2)	42 (56.8)	-
Adenoma (n, %)	42 (56.8)	20 (100)	10 (83.3)	12 (28.6)	<0.0001
Adenocarcinoma (n, %)	32 (43.2)	0	2 (16.7)	30 (71.4)	<0.0001
pT stage (n, %)					
- Adenoma	42 (56.8)	20 (100)	10 (83.3)	12 (28.6)	
- PTis	1 (1.4)	0	0	1 (2.4)	
- pT1a	8 (10.8)	0	2 (16.7)	6 (14.3)	
- pT1b	6 (8.1)	0	0	6 (14.3)	<0.0001
- pT2	14 (18.9)	0	0	14 (33.3)	
- pT3a	1 (1.4)	0	0	1 (2.4)	
- pT3b	0	0	0	0	
- pT4	2 (2.7)	0	0	2 (4.8)	
R0 resection (n, %)	64 (86.5)	17 (85)	10 (83.3)	37 (88.1)	0.81

Supplemental Table 3: Survival and recurrence analysis of the 74 patients undergoing a rescue procedure for a local recurrence of a first ampullary tumor and with a non-invasive tumor at first biopsy

	Overall population	EP after EP	TSA	PDD	p
N (%)	74 (100)	20 (27)	12 (16.2)	42 (56.8)	
Median follow up (months) (IQR*)	31 (13 – 63)	32 (19 – 62)	44 (21 – 65)	26 (11 – 69)	0.72
2 nd recurrence (%)					
- Local	11 (14.9)	8 (40)	2 (16.7)	1 (23.8)	0.0001
- Metastatic	8 (10.8)	0	0	8 (19)	
Time to recurrence (months) (IQR)		9 (3 – 9)	0 (0 – 1)	16 (12 – 20)	0.05
Disease free survival at 3 years	74%	90%	76%	66%	
Overall survival at 3 years	84%	100%	90%	76%	
Recurrence treatment (%)					
- APC	4 (5.4)	3 (15)	1 (8.3)	0	
- RFA	1 (1.4)	0	1 (8.3)	0	
- Endoscopic mucosectomy	3 (4.1)	3 (15)	0	0	< 0.0001
- SA	0	0	0	0	
- PDD	2 (2.7)	2 (10)	0	0	
- Chemo/Radiotherapy	6 (8.1)	0	0	6 (14.3)	
- Best supportive care	3 (4.1)	0	0	3 (7.1)	

IQR: interquartile range, APC: argon plasma coagulation, RFA: radiofrequency ablation

ENDOSCOPIC AND SURGICAL MANAGEMENT OF NON-METASTATIC AMPULLARY NEUROENDOCRINE NEOPLASIA: a multi-institutional *Pancreas2000/EPC* study and review of the literature

Elias Karam^{1*}; Marcus Hollenbach^{2*}; Einas Abou Ali³; Francesco Auriemma⁴; Aiste Gulla^{5,6};

Christian Heise⁷; Sara Regner⁸; Sébastien Gaujoux^{9,10}; on the behalf on the Pancreas 2000
research group

Andrea Anderloni¹¹ Louise Barbier¹ Giulio Belfiori¹² Fabrice Caillol¹³ Stefano Crippa¹²
Marco Del Chiaro¹⁴ Charles De Ponthaud¹⁵ Yanis Dahel¹³ Paul-Noel Dumont¹⁶ Massimo
Falconi¹² Marc Giovannini¹³ Dominik Heling¹⁷ Yosuke Inoue¹⁸ William R. Jarnagin¹⁹ Galen
Leung²⁰ Renato M. Lupinacci²¹ Alberto Mariani²² Viliam Masaryk²³ Rainer Christoph
Miksch²⁴ Nicolas Musquer²⁵ Bertrand Napoleon²⁶ Atsushi Oba¹⁴, Stefano Partelli¹² Maria C.
Petrone²² Frederic Prat²⁷ Alessandro Repici⁴ Alain Sauvanet²⁸ Rita Saadeh²³ Katrin
Salzmann²⁹ Mark A. Schattner²⁰ Richard Schulick¹⁴ Lilian Schwarz³⁰ Kevin Soares¹⁹ Francois
R. Souche³¹ Stéphanie Truant³² Jean C. Vaillant¹⁵ Tiegong Wang^{19,33} Edris Wedi^{29,34} Jens
Werner²⁴ Tobias J. Weismüller^{35,17} Dörte Wichmann³⁶ Uwe Will²³ Piera Zaccari²²

*both authors contributed equally to the work

¹Department of Visceral Surgery, hepato-biliary, pancreatic and liver transplantation unit,
Tours University Hospital – France

²University of Leipzig Medical Center, Medical Department II – Gastroenterology, Hepatology,
Infectious Diseases, Pulmonology; Leipzig; Germany

³Department of gastroenterology, digestive oncology and endoscopy, Cochin Hospital, Paris,
France

⁴Humanitas Clinical and Research Hospital, Rozzano, Digestive Endoscopy Unit, Division of
Gastroenterology; Milano; Italy

⁵ Institute of Medicine, Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania ⁶

Department of Surgery, MedStar Georgetown University Hospital, ~~General Surgery~~;
Georgetown; USA

⁷Martin-Luther University Halle-Wittenberg; Department of Medicine I – Gastroenterology,
Pulmonology; Halle; Germany

⁸Lund University, Department of Clinical Sciences Malmö, Section for Surgery; Lund; Sweden

⁹Department of Hepato-Biliary and Pancreatic Surgery and Liver Transplantation, AP-HP Pitié-
Salpêtrière Hospital, Paris

¹⁰Sorbonne University, Paris, France

¹¹Gastroenterology and Digestive Endoscopy Unit, Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San
Matteo, Pavia; Italy

¹²Department of Pancreatic Surgery, Pancreas Translational & Clinical Research Center, San
Raffaele Hospital IRCCS, Vita-Salute University, Milan, Italy;

¹³Department of Endoscopy, Institut Paoli Calmettes, Marseille, France

¹⁴Department of Surgery, University of Colorado Anschutz Medical Campus, Colorado, CO,
USA

¹⁵Department of Digestive and HBP Surgery, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière APHP

¹⁶Department of Digestive Surgery, Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon, France

¹⁷Department of Internal Medicine I, University Hospital Bonn, Bonn, Germany;

¹⁸Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Cancer Institute Hospital, Tokyo, Japan

¹⁹Department of Surgery, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou, Hebei, China

²⁰Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Pennsylvania, USA

²¹Department of Digestive Surgery, Groupe Hospitalier Diaconesses Croix Saint-Simon, Paris, France

²²Pancreato-Biliary Endoscopy and Endosonography Division, Pancreas Translational & Clinical Research Center, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Vita-Salute University, Milan, Italy;

²³Department of Gastroenterology, Hepatology, Diabetes and General Internal Medicine, SRH Wald-Klinikum Gera, Gera, Germany

²⁴Department of General, Visceral, and Transplantation Surgery, Ludwig Maximilian University Munich, Munich, Germany

²⁵Clinique Santé Atlantique, Saint Herblain, France

²⁶Hopital prive Jean Mermoz, Ramsay Generale de Sante, Lyon, France;

²⁷Department of digestive, hepatobiliary and endocrine surgery, Cochin Hospital, APHP, and Université de Paris , Paris, France

²⁸Departement of Digestive Surgery, Beaujon Hospital, APHP, Clichy, France

²⁹Department of Gastroenterology and Gastrointestinal Oncology, University Medicine Göttingen, Göttingen, Germany;

³⁰Department of Digestive Surgery, Hôpital Charles-Nicolle, Centre Hospitalier Universitaire de Rouen, Rouen, France

³¹Department of Digestive Surgery, Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, Montpellier, France;

³²Department of Digestive Surgery, Centre hospitalo-universitaire de Lille , Lille, France

³³Department of Surgery, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York

³⁴Department of Gastroenterology, Gastrointestinal Oncology and Interventional Endoscopy,
Sana Clinic Offenbach, Offenbach, Germany

³⁵Department of Internal Medicine - Gastroenterology and Oncology, Vivantes Humboldt
Hospital, Berlin, Germany;

³⁶Department of General, Visceral and Transplantation Surgery, University Hospital of
Tübingen, Tübingen, Germany;

Corresponding author:

Pr Sébastien Gaujoux, MD, PhD

Department of Pancreatic, General, Visceral, and Endocrine Surgery, AP-HP, Sorbonne
Université, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, 47-83 Avenue de l'Hôpital, 75013 Paris, France

Professional number: +33 1 84 82 79 72

E-mail: sebastien.gaujoux@aphp.fr

ABBREVIATIONS

NEN: neuroendocrine neoplasia

PD: pancreaticoduodenectomy

TSA: transduodenal surgical ampullectomy

EP: endoscopic papillectomy

IQR: interquartile range

NF1: neurofibromatosis type 1

NA: not available

BD: biliary duct

PD: pancreatic duct

APC: argon plasma coagulation

RFA: radiofrequency ablation

FU: follow-up

CHT: chemotherapy

DFS: disease-free survival

OS: overall survival

ASGE: American society for gastrointestinal endoscopy

ISGPS: International Study Group of Pancreatic Surgery

EUS: endoscopic ultrasonography

FNB: fine needle biopsy

CT: computed tomography

MRI: magnetic resonance imaging

ABSTRACT

Background: Ampullary neuroendocrine neoplasia (NEN) are rare and evidence regarding their management are scarce. This study aimed to describe their clinico-pathological features, their management and prognosis.

Methods: Utilizing a multi-institutional international database, patients treated with either endoscopic papillectomy (EP), transduodenal ampullectomy (TSA) or pancreatoduodenectomy (PD) for NEN were included. Rate of complete resection, complications and recurrences were assessed. Meanwhile, comparisons were gathered through a literature review.

Results: 65 patients were included, 20 (30.8%) treated with EP, 19 (29.2%) with TSA and 26 (40%) with PD. Patients were mostly asymptomatic (70.8%, n= 46). EP had 10% (n= 2) of severe complications and only 50% (n= 10) R0 rate. Severe complications (Clavien III to V) did not happen for TSA and occurred in 15.4% (n= 4) of PD patients, with a 89.5% (n= 17) and 100% (n= 26) R0 rate, respectively, with a pN1/2 rate of 53.9% after PD. Three-year OS and DFS after EP, TSA and PD were 90% and 66%; 75% and 75%; 91% and 69%, respectively.

Conclusions: Management of ampullary NEN is challenging. EP should not be performed in lesions larger than 1 cm or with a EUS-T-stage beyond T1. A local resection by TSA seems safe and feasible for lesions without nodal involvement. PD should be preferred for larger ampullary NEN at risk of nodal metastasis.

Keywords: ampulla of Vater, ampullary neuroendocrine neoplasia, pancreaticoduodenectomy, transduodenal surgical ampullectomy, endoscopic papillectomy

ACKNOWLEDGMENTS

This work was performed and written as part of a project of the 9th Pancreas 2000 program funded and organized by the European Pancreatic Club (EPC), the Karolinska Institute and the Acibadem Mehmet Ali Aydinlar University. We would like to thank Down Swibold for its constant and long-term support.

Authors declare that they have no conflict of interest with regard to the topic of this manuscript.

INTRODUCTION

The ampulla of Vater is a specific anatomic structure at the junction of the common bile duct and the main pancreatic duct on a small segment of duodenal mucosa (1). Neuroendocrine neoplasms (NEN) of the ampulla are very scarce and account for about 2% of ampullary malignancies and less than 0.3% of all gastrointestinal NENs (2,3). Ampullary NEN significantly differ from non-ampullary duodenal NEN. Ampullary NEN are usually larger in size, show a higher rate of lymph node invasion (50%) (4) and are frequently associated with obstructive jaundice, in up to 60% of cases, at diagnosis (5). Ampullary NEN can be associated with type 1 neurofibromatosis (NF1) (5), or present with somatostatin secretion (5).

Scientific and clinical data are rare and mostly case reports have been published (5 – 24). Thus, there are no consensus or recommendations for the treatment of ampullary NEN and the current guideline for ampullary tumors of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) did not state any suggestion, as well as the ENETS or NANETS one (25). Currently, there are three therapeutic options for the management of ampullary tumors: endoscopic papillectomy (EP) (26), transduodenal surgical ampullectomy (TSA) (27) and pancreaticoduodenectomy (PD) (28). Concerning ampullary NEN, the extent of the resection is controversial. A radical resection by PD is often considered as the preferred treatment as ampullary NEN show more frequent lymph node invasion compared to duodenal NEN (12, 18). However, a local resection by either TSA or an EP resulted in a lower morbidity (29, 30) compared to PD and was not shown to be inferior regarding patients' survival in some series (19). However, data is limited, on small series and non-comparative, thus these results need to be interpreted with caution.

The aim of this work was to describe clinico-pathological features, management and outcomes of patients with ampullary NEN that were managed by either EP, TSA or PD out of a multi-institutional retrospective cohort.

METHODS

Inclusion criteria and data collection

This study used the database of the ESAP study (Endoscopic Papillectomy vs. Surgical Ampullectomy vs. Pancreaticoduodenectomy for ampullary neoplasm), that was developed in the framework of a multinational multicenter retrospective study (31). All consecutive adult (> 18 years old) patients with an ampullary NEN between 2007 and 2018 were identified out of 58 endoscopic or surgical participating centers (Europe, United States of America and Asia).

The following medical information was extracted from the ESAP study database: age at diagnosis, gender, anthropometrics, co-morbidities, anticoagulation, concomitant hereditary polyposis syndrome, clinical presentation, size, morphology and histology of the lesion. Specific information regarding the interventional procedures (duration, rate of *en bloc* and complete resection, repeated interventions, recurrence, specific complications and others) was also used. The morbidity induced by early complications was stratified according to the ASGE complication scale (32) for endoscopic procedures, the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) classification for postoperative pancreatic fistula (33) and the Clavien-Dindo classification (34) for surgical procedures. TNM grading on pathology was made according to the 8th edition of the Union for International Cancer Classification for NEN (**supplemental data table 1**) (35).

The final study protocol was approved by the ethics committee of the Medical Faculty of the University of Leipzig (455/18-ek) in accordance with the declaration of Helsinki, the “Medical Association’s Professional Code of Conduct” and the principles of ICH-GCP guidelines (issued in June 1996, ISO14155 from 2012). Furthermore, local legal and regulatory authorities as well as the medical secrecy and the Federal Data Protection Act was followed.

Statistical analysis

Continuous variables are expressed as median and Interquartile Range (IQR) and/or percentage, as appropriate. Chi-square or Fisher exact tests were used to compare differences in discrete or categorical variables, and ANOVA or Kruskal-Wallis test was used for continuous variables. Residual lesion was defined as any local lesion observed on a control endoscopy performed in the first 6 months post-EP, TSA or PD. Recurrence was defined as tumor on radiological/nuclear medicine imaging (lymph node metastases, liver metastases, or distant metastases) or local recurrence observed on a control endoscopy performed after the first 6 months post-EP or TSA. Disease-free survival (DFS) was defined as the time between primary resection and the first evidence of tumor recurrence on imaging/endoscopy. Overall survival (OS) was defined as the time between primary resection and death or endpoint. Patients were followed up until death or end of follow-up (January 2021). Survival probabilities were estimated with the Kaplan–Meier method and survival was compared between groups with the log rank test. Univariate and multivariate analyses were performed using the Cox proportional hazards regression model to evaluate significant recurrence predictors and their relative role in the cohort. All tests were two sided. For all tests, statistical significance was set at $p < 0.05$. Data were analyzed with STATA 16.1 statistical software (Stata Statistical Software: Release 17. College Station, TX: Stata Corp LP).

Supplemental Table 1: TNM grading of the ampullary NEN according to the 8th edition of the Union for International Cancer Control³⁵

pT		pN	
T1a	Limited to sphincter of Oddi	N0	No lymph node involvement
T1b	Invasion into duodenal submucosa	N1	Metastasis in 1–3 lymph nodes
T2	Invasion into duodenal muscularis propria	N2	Metastasis in ≥ 4 lymph nodes
T3a	Invasion into pancreas $\leq 0.5\text{cm}$		
T3b	Invasion into pancreas $> 0.5\text{cm}$	M0	No distant metastasis
T4	Involvement of celiac or superior mesenteric axis	M1	Distant metastasis

RESULTS

Patients and tumors characteristics (Figure 1, Table 1)

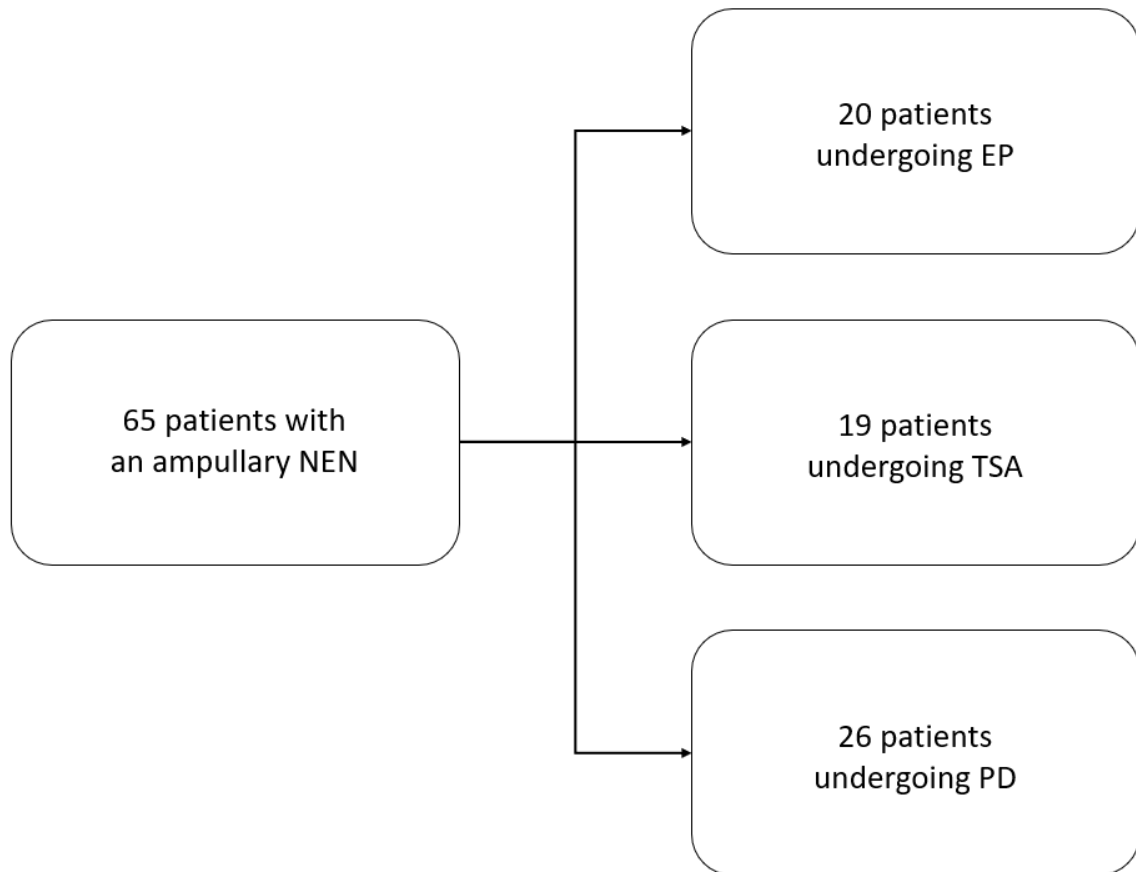
Overall, 65 patients with an ampullary NEN were included (Figure 1). Patients' and lesions' characteristics are shown in Table 1. Briefly, 20 patients (30.8%) were treated with EP, 19 (29.2%) with TSA and 26 (40%) with PD. Median age was 58 years (interquartile range (IQR): 50;66), and 28 (43.1%) of the patients were female. The median BMI was 25 kg/m² (IQR: 22;29) and patients were mostly without severe comorbidities (American Society of Anesthesiologists (ASA) score 1-2 (86.2%, n = 56)). Most patients were asymptomatic at diagnosis (70.8%, n = 46) and in symptomatic patients mainly jaundice or pancreatitis were reported (24.6%, n = 16). The median tumor size was 15 mm. Two patients, one (5%) in the EP and one (3.8%) in PD group with an ampullary NEN were also diagnosed with a type 1 neurofibromatosis; no patients presented with somatostatin secretion. Patients were comparable regarding baseline characteristics, in particular tumour size (p = 0.43), but PD patients were more often symptomatic than TSA and EP patients (p = 0.049) and with a trend to larger lesions.

Table 1: Demographic and preoperative characteristics of the 65 patients undergoing an endoscopic or surgical procedure for an ampullary NEN

	Overall population	EP	TSA	PD	p
N (%)	65 (100)	20 (30.8)	19 (29.2)	26 (40)	-
Age (years) (IQR)	58 (50;66)	65 (56;68)	57 (50;66)	56 (44;65)	0.09
Female (n, %)	28 (43.1)	7 (35)	8 (42.1)	13 (50)	0.60
NF1 (n, %)	2 (3.1)	1 (5)	0	1 (3.8)	1.00
BMI (kg/m ²) (IQR)	25 (22;29)	27 (23;29)	23 (21;28)	25 (22;28)	0.86
ASA score I-II (n, %)	56 (86.2)	17 (85)	14 (73.7)	25 (96.2)	0.11
Clinical presentation at diagnosis (n, %)	11 (16.9)	3 (15)	0	8 (30.8)	0.049
- Jaundice	5 (7.7)	2 (10)	2 (10.5)	1 (3.8)	
- Pancreatitis	3 (4.6)	2 (10)	1 (5.3)	0	
- Cholangitis	46 (70.8)	13 (65)	16 (84.2)	17 (65.4)	
- Asymptomatic					
Tumor size (mm) (IQR)	15 (12;20)	15 (14.5;20)	14 (11;20)	19 (15;20)	0.43

EP: endoscopic papillectomy; TSA: transduodenal ampullectomy; PD: pancreatoduodenectomy; IQR: Interquartile Range; NF1: neurofibromatosis type 1; BMI: Body Mass Index; ASA: American society of anesthesiologists

Figure 1: Flow chart of studied population



NEN: neuroendocrine neoplasm; EP: endoscopic papillectomy; TSA: transduodenal ampullectomy; PD: pancreatoduodenectomy

Intraoperative outcomes (Table 2)

In the EP group, 10 (50%) patients had a biliary duct (BD) stent after the procedure, 4 (20%) received a pancreatic duct stent and 1 (5%) patient had a complementary argon plasma coagulation (APC) therapy to cauterize residual tissue left after EP.

Concerning patients undergoing TSA, all procedures were performed through laparotomy, 17 (89.5%) were drained and 10 (52.6%) received a trans cystic drain. Median blood loss was 100 mL (IQR: 20;190).

In the PD group, 23 (88.5%) procedures were open procedures (*i.e.* laparotomy), all of them were drained and none needed a trans-cystic drain. Median blood loss was 300 mL (IQR: 150;575).

Table 2: Intraoperative parameters characteristics of the 65 patients undergoing an endoscopic or surgical procedure for an ampullary NEN

	Overall population	EP	TSA	PD
N (%)	65 (100)	20 (30.8)	19 (29.2)	26 (40)
Duodenotomy size (mm) (IQR)	22 (20;26.5)	-	22 (20;26.5)	-
Anastomosis (n, %)				
- <i>pancreaticojejunostomy</i>	23 (35.4)	-	-	23 (88.5)
- <i>pancreaticogastrostomy</i>	3 (4.6)			3 (11.5)
Surgical drain (n, %)	44 (67.7)	-	17 (89.5)	26 (100)
Trans-cystic drain (n, %)	10 (15.4)		10 (52.6)	0
Blood loss (mL) (IQR)	100 (0;200)	0	100 (20;190)	300 (150;575)
BD stent after EP (n, %)	10 (15.4)	10 (50)	-	-
MPD stent after EP (n, %)	4 (6.2)	4 (20)	-	-
Complementary APC (n, %)	1 (1.5)	1 (5)	-	-

EP: endoscopic papillectomy; TSA: transduodenal ampullectomy; PD: pancreatoduodenectomy; IQR: interquartile range BD: biliary duct; MPD: main pancreatic duct; APC: argon plasma coagulation

Early postoperative outcomes (Table 3)

Concerning EP, 4 (20%) patients presented ASGE mild to moderate adverse events and 2 (10%) with severe ASGE adverse events. There was 1 (5%) duodenal perforation and 5 (25%) hemorrhages. Reintervention was needed in 4 cases (20%): 3 (15%) to control hemorrhages and 1 (5%) to drain infected necrosis from an acute pancreatitis. All these reinterventions were endoscopic. Median hospital stay was 3 days (IQR: 1;5).

In the TSA group, patients postinterventional complications occurred in 9 (47.4%), all being non-severe (Clavien-Dindo I/II). There was one (5.3%) Grade B pancreatic fistula (PF). Median hospital stay was 10 days (IQR: 8;14).

Concerning PD, at least mild complications occurred in all (100%) patients including 4 (15.3%) being severe (Clavien-Dindo III-V) with one (3.8%) postoperative death due to pancreatic fistula and postoperative hemorrhage that could not be controlled by surgical reintervention. There were 3 (11.5%) biochemical leaks, 4 (15.4%) Grade B PF and 1 (3.8%) Grade C PF and 4 (15.4%) hemorrhages. Reintervention was necessary in 4 (15.4%) cases, 3 surgical (11.5%) and 1 (3.7%) radiological, all performed for haemorrhages. Median hospital stay was 13 days (IQR: 9;19).

Complications were comparable among each group, except for the PD patients that had significantly more sepsis ($p = 0.001$). Reinterventions were more often performed through surgery in the PD group *versus* endoscopy in the EP group ($p = 0.03$). Length of stay was significantly shorter for EP patients compared to TSA and PD patients ($p < 0.001$).

Table 3: Postoperative outcomes of the 65 patients undergoing an endoscopic or surgical procedure for an ampullary NEN

	Overall population	EP	TSA	PD	p
N (%)	65 (100)	20 (30.8)	19 (29.2)	26 (40)	-
Complications (n, %)					
- <i>Clavien I-II</i>	31 (47.7)	-	9 (47.4)	22 (84.6)	0.55
- <i>Clavien III-V</i>	4 (6.2)	-	0	4 (15.4)	
ASGE endoscopic adverse events (n, %)	4 (6.2)	4 (20)	-	-	-
- <i>Mild/moderate</i>	2 (3.1)	2 (10)			
- <i>Severe</i>	0	0			
- <i>Fatal</i>					
Sepsis (n, %)	8 (12.3)	0	0	8 (30.8)	0.001
Pancreatic fistula (n, %)					
- <i>Biochemical leak</i>	3 (4.6)	-	0	3 (11.5)	1.00
- <i>ISGPS grade B/C</i>	6 (9.2)	-	1 (5.3)	5 (19.2)	
Biliary fistula (n, %)	0	0	0	0	1.00
Pancreatic stenosis (n, %)	0	0	0	0	1.00
Biliary stenosis (n, %)	0	0	0	0	1.00
Duodenal fistula (n, %)	1 (1.5)	1 (5)	0	0	0.60
Chyle fistula (n, %)	0	0	0	0	1.00
Hemorrhage (n, %)	10 (15.4)	5 (25)	0	4 (15.4)	0.06
Reintervention needed (n, %)					
- <i>Surgical</i>	3 (4.6)	0	0	3 (11.5)	
- <i>Endoscopic</i>	5 (7.7)	4 (20)	0	0	0.03
- <i>Radiological</i>	1 (1.5)	0	0	1 (3.8)	
Hospital stay (days) (IQR)	9 (5;14)	3 (1;5)	10 (8;14)	13 (9;19)	<0.001

EP: endoscopic papillectomy; TSA: transduodenal ampullectomy; PD: pancreatoduodenectomy; ASGE: American society for gastrointestinal endoscopy; ISGPS: international study group for pancreatic surgery; IQR: interquartile range

Pathology results (Table 4, Supplemental Tables 2 and 3)

In the EP group, tumors were mostly pT1 (60%) and pT2 (25%) with NEN grade 1 (70%) and 2 (25%). Median Ki67 index was 2% (IQR: 1;4) There was no BD or main pancreatic duct extension, and complete R0 resection was achieved in 10 (50%) patients. In univariate analysis, neither the grade ($p = 0.91$), the size (10 mm or less vs more than 10 mm; $p = 0.86$) nor the pT stage ($p = 1.00$) were significantly associated with an increased risk of R1 resection in these small groups. We chose a 10 mm threshold because all R1 resection were performed on tumors measuring 10 mm or more.

Concerning TSA group, tumours were mostly pT1 (63.2%, $n = 12$) and pT2 (21.1%, $n = 4$). They were mostly NEN grade 1 (84.2%, $n = 16$) and 2 (15.8%, $n = 3$). Median Ki67 was 2% (IQR: 1;3.5). There was no BD or main pancreatic duct extension and the rate of complete resection was achieved in 17 (89.5%) patients.

In the PD group, ampullary NEN were mainly pT1 (30.8%, $n = 8$) and pT2 (50%, $n = 13$); pN0 (46.2%, $n = 12$), pN1 (15.4%, $n = 4$) and pN2 (38.5%, $n = 10$). Determined by Ki67 index (mean 1.6, IQR 0.3; 2) there were mostly NEN grade 1 (61.5%, $n = 16$) and 2 (19.2%, $n = 5$). The median number of lymph node metastases was 1, and median number of lymph node harvested was 20. There was no BD or main pancreatic duct extension and resection was R0 in all 26 (100%) patients. R0 rate was higher in PD (100%, $n = 26$) patients compared to TSA (89.5%, $n = 17$) and EP (50%, $n = 10$) patients ($p < 0.001$).

Lymph node invasion does not increase significantly with tumor size ($p = 0.75$) or tumour grading ($p = 0.21$). In our cohort, lymph node invasion is more important in tumours measuring 1 – 2 cm and grade 1 tumours (**Supplemental Tables 1 and 2**).

Table 4: Pathological results of the 65 patients undergoing an endoscopic or surgical procedure for an ampullary NEN

	Overall population	EP	TSA	PD	p
N (%)	65 (100)	20 (30.8)	19 (29.2)	26 (40)	-
Tumor size (mm) (IQR)	17 (12;22)	16 (13;20)	17 (11;25)	17 (14;21)	0.9
pT stage (n, %)					
- x	8 (12.3)	2 (10)	3 (15.8)	3 (11.5)	0.20
- T1	32 (49.2)	12 (60)	12 (63.2)	8 (30.8)	
- T2	22 (33.8)	5 (25)	4 (21.1)	13 (50)	
- T3	3 (4.6)	1 (5)	0	2 (7.7)	
Grade (n,%)					
- NET G1	46 (70.8)	14 (70)	16 (84.2)	16 (61.5)	0.44
- NET G2	13 (20)	5 (25)	3 (15.8)	5 (19.2)	
- NET G3	3 (4.6)	1 (5)	0	2 (7.7)	
- NEC	3 (4.6)	0	0	3 (11.5)	
Ki67 %, (median, IQR)	2 (1;4.5)	2 (1;4)	2 (1;3.5)	1.5 (0.3;2)	0.69
Microvascular invasion (n, %)	11 (16.9)	1 (5)	4 (21.1)	6 (23.1)	0.22
Lymphovascular invasion (n, %)	10 (15.4)	2 (10)	1 (5.3)	7 (26.9)	0.15
Perineural invasion (n, %)	7 (10.8)	0	0	7 (26.9)	0.002
pN1/2 (n, %)	14 (21.5)	-	-	14 (53.9)	< 0.001
R0 resection (n, %)	53 (81.5)	10 (50)	17 (89.5)	26 (100)	< 0.001

EP: endoscopic papillectomy; TSA: transduodenal ampullectomy; PD: pancreatoduodenectomy; IQR: interquartile range ; NET : neuroendocrine tumor; NEC: neuroendocrine carcinoma

Supplemental Table 2: size of the 26 NEN undergoing pancreaticoduodenectomy (PD) and nodal involvement

N stage Size	pN0 (n= 12)	pN+ (n= 14)	p
<1 cm (n= 4)	1 (25%)	3 (75%)	0.75
1 – 2 cm (n= 15)	7 (46.7%)	8 (53.3%)	
>2 cm (n= 7)	4 (57.1%)	3 (42.9%)	

Supplemental Table 3: size of the 26 NEN undergoing pancreaticoduodenectomy (PD) and grading

N stage Grade	pN0 (n= 12)	pN+ (n= 14)	p
NET G1 (n= 16)	10 (62.5%)	6 (37.5%)	0.21
NET G2 (n= 5)	1 (20%)	4 (80%)	
NET G3 (n= 2)	0	2 (100%)	
NEC (n=3)	1 (33.3%)	2 (66.6%)	

NET: neuroendocrine tumor; NEC: neuroendocrine carcinoma

Overall and disease-free survival (Table 5, Figure 2 and 3)

Concerning EP group, the median follow-up (FU) was 27 months (IQR: 13;40). There were 6 (30%) residual lesions and 2 (10%) local recurrences. For the record, residual lesion was defined as any local lesion observed on a control endoscopy performed in the first 6 months post-procedure. Recurrence was defined as tumor on radiological/nuclear medicine imaging or local recurrence observed on a control endoscopy performed after the first 6 months post-procedure. Residual lesions were treated with TSA in 1 case (5%) and PD in 6 cases (30%). Both recurrences were from grade 1 NETs. One (5%) occurred three years after initial treatment on the mucosectomy scar and was resected by a redo mucosectomy. The other local recurrence was detected 10 years after initial treatment and was treated by a rescue PD. Three-year overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) were 90% and 66%, respectively.

In the TSA group, the median FU was 51 months (IQR: 24;69). There were 2 (10.5%) residual lesions and 1 (5.3%) metastatic recurrence. Residual lesions were treated with radiofrequency ablation (RFA) and metastatic recurrence was treated with chemotherapy (CHT). Metastatic recurrence occurred 7 months after initial treatment and was from a grade 1 NET. Three-year OS and DFS were both 75%.

Concerning PD group, the median FU was 35 months (IQR: 15;58). There were three (11.5%) metastatic recurrences that were treated with CHT. Metastatic recurrences occurred 3, 6 and 9 months after initial treatment and were respectively from 2 neuroendocrine carcinomas and 1 grade 3 NET. Three-year OS and DFS were 91% and 69% respectively.

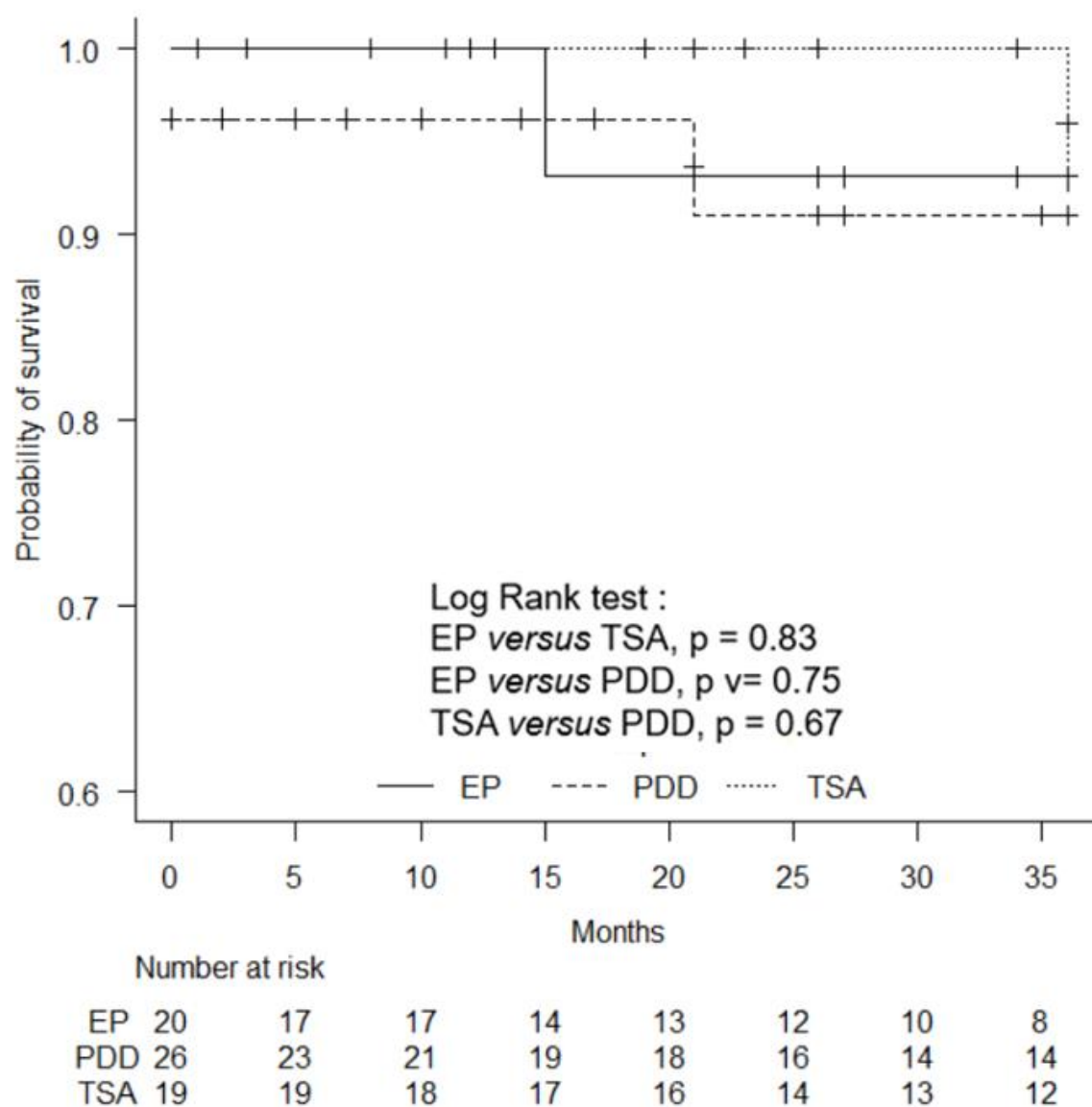
Groups were statistically comparable for length of FU and recurrence patterns. EP group had more residual lesions ($p = 0.003$). Recurrence treatments were also different, with more rescue PD in the EP group, more RFA in the TSA group and more CHT in the PD group. Three-year OS and DFS did not differ among groups (**Fig. 2 and 3**). In univariate analysis neither age, tumor grade >1, pT stage >1 or R1 status were significantly associated with both three-year OS and DFS.

Table 5: Overall and disease-free survival of the 65 patients undergoing an endoscopic or surgical procedure for an ampullary NEN

	Overall population	EP	TSA	PD	p
N (%)	65 (100)	20 (30.8)	19 (29.2)	26 (40)	-
Median follow up (months) (IQR)	35 (17;55)	27 (13;40)	51 (24;69)	35 (15;58)	0.14
Residual lesion (n, %)	8 (12.3)	6 (30)	2 (10.5)	0	0.003
Recurrence (n, %)					
- Local	2 (3.1)	2 (10)	0	0	0.07
- Metastatic	4 (6.2)	0	1 (5.3)	3 (11.5)	
Disease free survival at 3-years	75%	66%	75%	69%	-
Overall survival at 3-years	92%	90%	75%	91%	-
Residual lesion or recurrence treatment (n, %)					
- RFA	2 (3.1)	0	2 (10.5)	0	<0.0001
- Endoscopic mucosectomy	1 (1.5)	1 (5)	0	0	
- TSA	1 (1.5)	1 (5)	0	0	
- PD	6 (9.2)	6 (30)	0	0	
- Chemo/Radiotherapy	4 (6.2)	0	1 (5.3)	3 (11.5)	

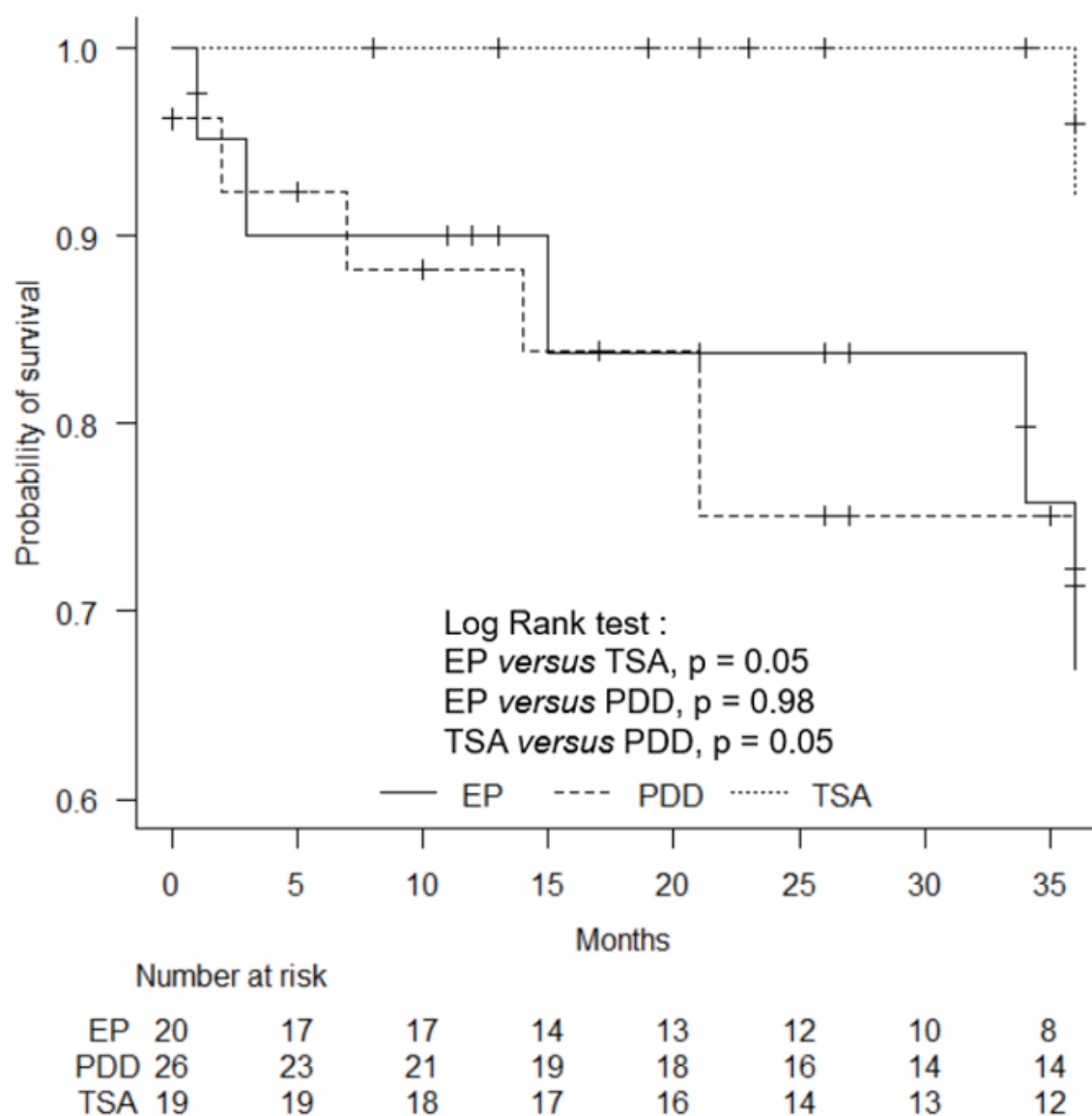
EP: endoscopic papillectomy; TSA: transduodenal ampullectomy; PD: pancreatoduodenectomy; IQR: interquartile range; APC: argon plasma coagulation; RFA: radiofrequency ablation

Figure 2: Three-year overall survival survival following management of 65 ampullary NEN



EP: endoscopic papillectomy; TSA: transduodenal ampullectomy; PD: pancreatoduodenectomy

Figure 3: Three-year disease-free survival following management of 65 ampullary NEN



EP: endoscopic papillectomy; TSA: transduodenal ampullectomy; PD: pancreatoduodenectomy

DISCUSSION

Data on the management of ampullary NEN are rare and recommendation on their management not evidence based, underlining the need of collaborative multicentric work on these rare tumours. In the present multicentric work, a retrospective analysis of a large multinational database was performed, analyzing 65 patients with ampullary NEN managed with EP, TSA or PD. We put our results in perspective with a review of the existing literature about ampullary NEN to improve our knowledge of their clinical features, management, and outcomes (**Table 6 and 7**).

In our cohort median age was 58 years old, jaundice was present in 16.9% of them, but most of them were asymptomatic at diagnosis. None of them presented with carcinoid syndrome and only a few patients (3.1%, n= 2) suffered from NF1. Compared to the data gathered in literature (**Table 6**), jaundice was less preponderant as well as NF1, but we also confirmed that a carcinoid syndrome is very uncommon.

Table 6: Literature review of the most common clinical features of ampullary NEN

NF1: neurofibromatosis type 1

Author	Type of study	Number of patients	Age (median; range)	Main symptom	Carcinoid syndrome	NF1 association
<i>Hartel et al.</i> ⁵	Review of literature	105	48.6 (21 – 86)	Jaundice (53.1%)	2.8%	25.9%
<i>Ricci et al.</i> ⁶	Review of literature	27	48.5 (23 – 78)	Jaundice (60%)	0	33%
<i>Jayant et al.</i> ¹²	Case series	4	49 (30 – 70)	Jaundice (75%)	0	25%
<i>Milanetto et al.</i> ¹³	Retrospective cohort	18	61.5 (29 – 73)	Jaundice (22%)	0	5.5%
<i>Witzigmann et al.</i> ¹⁶	Case series	6	49.5 (44.5 – 53)	Jaundice (50%)	0	33.3%
<i>Clements et al.</i> ¹⁸	Review of literature	90	52 (23 – 86)	Jaundice (59%)	2.2%	23%
<i>Dumitrascu et al.</i> ²²	Case series	6	54 (32 – 68)	Jaundice (66.6%)	0	16.7%

Table 7: Literature review of the management and outcomes of ampullary NEN							
Author	Type of study	Number of patients	Treatment (%)	Grading (%)	pT stage (%)	pN stage (%)	Survival
<i>Ricci et al.</i> ⁶	Review of literature	27	PD (44.4) TSA (29.6) Other (26)	NA	NA	N+ (26)	3-year OS: 84%
<i>Dogeas et al.</i> ¹⁰	Retrospective cohort	21	PD (90.5) EP (9.5)	G1 (47.6) G2 (4.8) G3 (4.8) NA (42.8)	T1 (4.8) T2 (4.8) T3 (38.1) T4 (19) NA (33.3)	N+ (53)	5-year OS: 76%
<i>Randle et al.</i> ¹¹	Retrospective cohort	120	Radical resection (49.5) Local resection (50.5)	G1 (42.5) G2 (20) G3/NEC (37.5)	NA	N+ (72.9)	3-year OS: 71.4%
<i>Jayant et al.</i> ¹²	Case series	4	PD (75%) Other (25%)	G1 (25) G2 (25) G3/NEC (50)	NA	N+ (25)	3-year OS: 75%
<i>Milanetto et al.</i> ¹³	Retrospective cohort	18	PD (61) TSA (39)	G1 (39) G2 (27.7) G3 (27.7) NA (5.6)	NA	Nx (27.8) N0 (11.1) N1 (61.1)	3-year OS: 76.6%
<i>Witzigmann et al.</i> ¹⁶	Case series	6	PD (66.7) TSA (16.7) Other (16.7)	NA	T1 (33.3) T2 (16.7) T3 (50)	Nx (16.7) N0 (66.7) N1 (16.7)	3-year OS: 100%
<i>Clements et al.</i> ¹⁸	Review of literature	90	PD (57.8) TSA (24.4) Other (17.8)	NA	NA	N+ (36.7)	NA
<i>Dumitrascu et al.</i> ²²	Case series	6	PD (100)	G1 (50) G2 (16.7) G3 (33.3)	T1 (50) T2 (33.3) T3 (16.7)	N0 (33.3) N1 (66.7)	3-year OS: 75%
<i>Scmhocker et al.</i> ²³	Retrospective cohort	15	PD (100)	G1 (60) G2 (26.7) G3 (13.3)	T1 (13.3) T2 (46.7) T3 (40)	N+ (86.7)	3-year OS: 100% 3-year DFS: 70%
<i>Iwasaki et al.</i> ²⁴	Retrospective cohort	8	PD (75) TSA (12.5) Other (12.5)	G1 (75) G2 (12.5) G3/NEC (12.5)	T1 (12.5) T2 (62.5) T3 (25)	Nx (12.5) N0 (12.5) N1 (62.5)	3-year OS and DFS: 85%

Preoperative diagnosis of ampullary NENs is usually performed with endoscopic ultrasonography (EUS) and lateral duodenoscopy that facilitates histological, T and N assessment via fine needle biopsy (FNB) and computed tomography (CT) that completes tumour staging (36, 37). However, preoperative EUS/FNB presents a variable failure rate for the diagnosis of ampullary NENs. In the literature, accurate preoperative diagnosis rate varied from 14% (5) to 75% (22) (52% in our cohort), that could be explained by the submucosal or deep intrapapillary localisation of the tumour and the difficulty to locate it on mucosal biopsy (5). In our cohort, 55 out of 65 patients (84.6%) had a preoperative EUS with duodenoscopy. Unfortunately, we did not have data from nuclear medicine imaging for our patients.

In the reviewed literature, tumours' size is rather small, ranging from a median of 1.25 cm (range: 0.8 – 2) (22) to 2.2 cm (range: 0.1 – 6) (18). Lymph node invasion rate, among all tumours who had a lymphadenectomy (excluding local excision and pNx lesions), varies from 16.7% (16) to 86.7% (23). Ampullary NENs were well differentiated in 42.5% (11) to 75% (24) of cases. In our cohort, median tumour size is 1.7 cm (range: 12 – 22), lymph node invasion rate is 53.9% for PD patients and 90.8% of the tumours are G1/2 (**Table 4**). The rate of complete resection in our EP group was only about 50%, unusually high. This result combined to the difficult preoperative diagnosis of nodal metastases (38) may lead to the conclusion that EP is not an adequate treatment option for ampullary NEN. We were not able to evaluate the effect of residual lesions and recurrences treatment as our patient count was too low in this regard and part of them were rescued by PD, that might have corrected the initial mismanagement. Residual lesions or recurrences can still be effectively treated by alternative therapeutic options like surgery. Indeed, more robust data are available regarding surgical treatment of ampullary NEN.

PD seem to be the treatment of choice for ampullary NENs (18), due to their significant rate of nodal metastasis. Ampullary NEN can present with lymph node invasion independent

of tumor size, that was confirmed by our data (**Supplemental Tables 1 and 2**). The rate of lymph node metastasis at diagnosis is about 50% (4). Therefore, a radical excision with lymphadenectomy seems to be appropriate in a large proportion of patients. However, surgeons need to mind patients' general condition as PD comes with high morbidity and mortality. Thus, a local resection by *e.g.* TSA may also be appropriate in adequate staged patients without any signs of nodal metastasis or lesion non amenable to endoscopic resection. Frozen examination of suspicious lymph nodes during TSA may change surgical strategy to PD as for ampullary adenocarcinoma (25). Ricci et al. (6) observed that long-term survival was achieved in both PD and local excision for ampullary NENs. Dumitrascu et al. (22) observed in univariate analysis three factors worsening the prognosis: size > 2 cm, local invasiveness into adjacent organs and G3 tumors. Besides, they did not observe OS and DFS difference with or without lymph node invasion. Milanetto et al. (13) observed less lymph node invasion in G1 NETs < 2 cm and recommends ampullectomy/local excision in this case. The authors also proposed an algorithm for the management of ampullary NENs in which the cut-off between TSA and PD is the size (2cm) and the T stage (2 to 3). EP is reserved for asymptomatic lesions < 1 cm with TNM stage 1 and N0 on preoperative staging. In this algorithm, surgical risk and patients' general condition influence the invasiveness of the chosen procedure. In our cohort of mostly ASA 1-2 patients (86.2%), it appears that TSA and PD group patients were managed in accordance with this algorithm. However, in the EP group, median size was over 1cm, and 30% patients had a NEN grading superior to 1 and a pT stage superior to 1. That might explain the low rate of R0 resection even though we failed to demonstrate an association between tumor size, NEN grade or pT stage and R1 resection for EP patients. Therefore, we would not recommend EP for ampullary NEN with a size over 1 cm, and a preoperative EUS stage over 1.

Three-year OS varies from 71.4% to 100% (11, 23). Three-year DFS varies from 70% to 85% (23, 24). Recurrence was detected in up to 40-50% of patients (5, 39). In our series, 3-

year OS is 90%, 75% and 91% respectively for EP, TSA and PD group that received retreatment if there was a residual lesion or recurrence. Three-year DFS is for EP, TSA and PDD group 66%, 75% and 69%, respectively. EP seems to have the longest OS, but the lower DFS. This figure seems counterintuitive and might be an effect of the reintervention (mainly rescue PD) as the rate of R1 resection was high (50%) as well as the rate of residual lesion (30%). However, there are no significant differences, this might be due to the small sample size and the limited follow-up in tumours with overall good prognosis. Recurrences rates are low: 11.5% in PD group, 5.3% in TSA group and 10% in EP group. In a recent meta-analysis (40), Vanoli *et al.* found similar clinicopathological features (association with NF1, rare functional syndrome), but also prognosis factors associated with survival: NEN grade >1, age at diagnosis >60 years old, small vessel invasion, pancreatic invasion and distant metastasis at diagnosis. In our cohort, we only had no metastatic patients, however we did not find tumour grading, pT stage, age and resection status to be significantly associated with survival in univariate analysis. Moreover, they found tumour size to be related with lymph node invasion, which we did not.

Of course, present work has its limitations: the retrospective design, the selection bias with patients in the PD group having higher grade and pT stage tumours – not significantly though. However, prospective studies are hard to perform given the scarcity of ampullary NENs and we present here a large cohort with an exhaustive literature review to back our results.

Ampullary NEN are a distinct entity with specific clinical features. Their treatment is challenging and EP should only be performed after a careful preoperative work-up in high-risk candidates with lesions larger than 1cm or with a preoperative EUS T stage superior to 1 because of a high risk of node positivity even for small lesions (< 1cm). A local resection by TSA seems safe and feasible for lesions without nodal involvement. PD is the preferred therapeutic option for ampullary NEN at high risk of or with nodal metastasis.

LEGENDS TO FIGURES AND TABLES

Table 1: Demographic and preoperative characteristics of the 65 patients undergoing an endoscopic or surgical procedure for an ampullary NEN

Table 2: Intraoperative parameters characteristics of the 65 patients undergoing an endoscopic or surgical procedure for an ampullary NEN

Table 3: Postoperative outcomes of the 65 patients undergoing an endoscopic or surgical procedure for an ampullary NEN

Table 4: Pathological results of the 65 patients undergoing an endoscopic or surgical procedure for an ampullary NEN

Table 5: Overall and disease-free survival of the 65 patients undergoing an endoscopic or surgical procedure for an ampullary NEN

Table 6: Literature review of the most common clinical features of ampullary NENs

Table 7: Literature review of the management and outcomes of ampullary NENs

Figure 1: Flow chart of studied population

Figure 2: Three-year overall survival following management of 65 ampullary NEN

Figure 3: Three-year disease-free survival following management of 65 ampullary NEN

SUPPLEMENTAL MATERIAL

Supplemental Table 1: TNM grading of the ampullary NEN according to the 8th edition of the Union for International Cancer Control³⁵

Supplemental Table 2: size of the 26 NEN undergoing PDD and nodal involvement (3 tumours sizes missing)

Supplemental Table 3: size of the 26 NEN undergoing PDD and grading

REFERENCES

- 1 – Westgaard A, Tafjord S, Farstad IN, Cvancarova M, Eide TJ, Mathisen O, Clausen OP, Gladhaug IP. Pancreatobiliary versus intestinal histologic type of differentiation is an independent prognostic factor in resected periampullary adenocarcinoma. *BMC Cancer*. 2008 Jun 11;8:170
- 2 – Hatzitheoklitos E, Büchler MW, Friess H, Poch B, Ebert M, Mohr W, Imaizumi T, Beger HG (1994) Carcinoid of the ampulla of Vater. Clinical characteristics and morphologic features. *Cancer* 73(6): 1580–1588
- 3 – Solcia E, Klöppel G, Sobin LH (eds) (2000) *Histological typing of endocrine tumours*, 2nd edn. Springer, Heidelberg
- 4 – Milione M, Parente P, Grillo F, Zamboni G, Mastracci L, Capella C, Fassan M, Vanoli A. Neuroendocrine neoplasms of the duodenum, ampullary region, jejunum and ileum. *Pathologica*. 2021 Feb;113(1):12-18
- 5 – Hartel M, Wente MN, Sido B et al (2005) Carcinoid of the ampulla of Vater. *J Gastroenterol Hepatol* 20(5):676–681
- 6 – Ricci JL (1993) Carcinoid of the ampulla of Vater. Local resection or pancreaticoduodenectomy. *Cancer* 71(3):686–690
- 7 – Carter JT, Grenert JP, Rubenstein L, Stewart L, Way LW (2009) Neuroendocrine tumors of the ampulla of Vater: biological behavior and surgical management. *Arch Surg* 144(6):527–531
- 8 – De Palma GD, Masone S, Siciliano S et al (2010) Endocrine carcinoma of the major papilla: report of two cases and review of the literature. *Surg Oncol* 19:235–242
- 9 – Yang K, Yun SP, Kim S, Shin N, Park DY, Seo HI (2017) Clinicopathological features and surgical outcomes of neuroendocrine tumors of ampulla of Vater. *BMC Gastroenterol* 17(1):70

- 10 – Dogeas E, Cameron JL, Wolfgang CL, Hirose K, Hruban RH, Makary MA, Pawlik TA, Choti MA. Duodenal and Ampullary Carcinoid Tumors: Size Predicts Necessity for Lymphadenectomy. *J Gastrointest Surg.* 2017 Aug;21(8):1262-1269
- 11 – Randle RW, Ahmed S, Newman NA, Clark CJ. Clinical outcomes for neuroendocrine tumors of the duodenum and ampulla of Vater: a population-based study. *J Gastrointest Surg.* 2014 Feb;18(2):354-62
- 12 – Jayant M, Punia R, Kaushik R, Sharma R, Sachdev A, Nadkarni NK, Attri A. Neuroendocrine tumors of the ampulla of vater: presentation, pathology and prognosis. *JOP.* 2012 May 10;13(3):263-7
- 13 – Milanetto AC, Pasquali C, Da Broi M, Brambilla T, Capretti G, Zerbi A. Ampullary neuroendocrine neoplasms: surgical experience of a rare and challenging entity. *Langenbecks Arch Surg.* 2018 Aug;403(5):581-589
- 14 – Simmons TC, Henderson DR, Gletten F, Pascua L, Greene C. The association of neurofibromatosis, psammomatous ampullary carcinoid tumor, and extrahepatic biliary obstruction. *J Clin Gastroenterol.* 1987 Aug;9(4):490-2
- 15 – Stamm B, Hedinger CE, Saremaslani P. Duodenal and ampullary carcinoid tumors. A report of 12 cases with pathological characteristics, polypeptide content and relation to the MEN I syndrome and von Recklinghausen's disease (neurofibromatosis). *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1986;408(5):475-89
- 16 – Witzigmann H, Loracher C, Geissler F, Wagner T, Tannapfel A, Uhlmann D, Caca K, Hauss J, Hehl JA. Neuroendocrine tumours of the duodenum. Clinical aspects, pathomorphology and therapy. *Langenbecks Arch Surg.* 2002 Jan;386(7):525-33
- 17 – Zahid A, Ali D, Zubair M, Ahmed I, Fatima T, Afzal MF. Neuroendocrine tumour of the ampulla of Vater: A rare neoplasm at an atypical site. *J Pak Med Assoc.* 2021 May;71(5):1486-1488

- 18 – Clements WM, Martin SP, Stemmerman G, Lowy AM. Ampullary carcinoid tumors: rationale for an aggressive surgical approach. *J Gastrointest Surg.* 2003 Sep-Oct;7(6):773-6. doi: 10.1016/s1091-255x(03)00114-8
- 19 – Ricci JL. Carcinoid of the ampulla of Vater. Local resection or pancreaticoduodenectomy. *Cancer.* 1993 Feb 1;71(3):686-90
- 20 – Krishna SG, Lamps LW, Rego RF. Ampullary carcinoid: diagnostic challenges and update on management. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010 Jan;8(1):e5-6
- 21 – Albores-Saavedra J, Hart A, Chablé-Montero F, Henson DE. Carcinoids and high-grade neuroendocrine carcinomas of the ampulla of vater: a comparative analysis of 139 cases from the surveillance, epidemiology, and end results program-a population based study. *Arch Pathol Lab Med.* 2010 Nov;134(11):1692-6
- 22 – Dumitrascu T, Dima S, Herlea V, Tomulescu V, Ionescu M, Popescu I. Neuroendocrine tumours of the ampulla of Vater: clinico-pathological features, surgical approach and assessment of prognosis. *Langenbecks Arch Surg.* 2012 Aug;397(6):933-43
- 23 –Schmocker RK, Wright MJ, Ding D, Javed AA, Cameron JL, Lafaro K, Burns WR, He J, Wolfgang CL, Burkhart RA. Duodenal, ampullary, and pancreatic neuroendocrine tumors: Oncologic outcomes are driven by tumor biology and tissue of origin. *J Surg Oncol.* 2021 Feb;123(2):416-424
- 24 –Iwasaki T, Nara S, Kishi Y, Esaki M, Shimada K, Hiraoka N. Surgical treatment of neuroendocrine tumors in the second portion of the duodenum: a single center experience and systematic review of the literature. *Langenbecks Arch Surg.* 2017 Sep;402(6):925-933
- 25 – Vanbiervliet G, Strijker M, Arvanitakis M, Aelvoet A, Arnelo U, Beyna T, Busch O, Deprez PH, Kunovsky L, Larghi A, Manes G, Moss A, Napoleon B, Nayar M, Pérez-Cuadrado-Robles E, Seewald S, Barthet M, van Hooft JE. Endoscopic management of ampullary tumors: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2021 Apr;53(4):429-448. doi: 10.1055/a-1397-3198. Epub 2021 Mar 16

- 26 – Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of vater. *Ann Surg* 1935;102:763-779.
- 27 – Halsted WS. Contributions to the surgery of the bile passages, especially of the common bile duct. *Boston Med Surg J* 1899; 141:645-654.
- 28 – Shemesh E, Nass S, Czerniak A. Endoscopic sphincterotomy and endoscopic fulguration in the management of adenoma of the papilla of Vater. *Surg Gynecol Obstet* 1989;169:445-448
- 29 – Gilani N, Ramirez FC (2007) Endoscopic resection of an ampullary carcinoid presenting with upper gastrointestinal bleeding: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 13(8): 1268–1270 13
- 30 – Odabasi M, Yildiz KM, Cengiz E, Hasan AH, Gunay E, Ozkan E, Aktekin A, Kaya B, Muftuoglu TM (2013) Treatment of ampullary neuroendocrine tumor by endoscopic snare papillectomy. *Am J Case Rep* 14:439–443
- 31 – Hollenbach M, Ali EA, Auriemma F, et al. Study Protocol of the ESAP Study: Endoscopic Papillectomy vs. Surgical Ampullectomy vs. Pancreaticoduodenectomy for Ampullary Neoplasm-A Pancreas2000/EPC Study. *Front Med* 2020;7:152.
- 32 – ASGE Standards of Practice Committee, Chandrasekhara V, Khashab MA, Muthusamy VR, Acosta RD, Agrawal D, Bruining DH, Eloubeidi MA, Fanelli RD, Faulx AL, Gurudu SR, Kothari S, Lightdale JR, Qumseya BJ, Shaukat A, Wang A, Wani SB, Yang J, DeWitt JM. Adverse events associated with ERCP. *Gastrointest Endosc.* 2017 Jan;85(1):32-47
- 33 – Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery.* 2017;161(3):584-591. doi:10.1016/j.surg.2016.11.014
- 34 – 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 Aug;240(2):205-13

- 35 – Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind C. UICC TNM classification of malignant tumours. Eighth ed. Chichester: Wiley; 2017
- 36 – Kulke MH, Shah MH, Benson AB 3rd, Bergsland E, Berlin JD, Blaszkowsky LS, Emerson L, Engstrom PF, Fanta P, Giordano T, Goldner WS, Halfdanarson TR, Heslin MJ, Kandeel F, Kunz PL, Kuvshinov BW 2nd, Lieu C, Moley JF, Munene G, Pillarisetty VG, Saltz L, Sosa JA, Strosberg JR, Vauthey JN, Wolfgang C, Yao JC, Burns J, Freedman-Cass D; National comprehensive cancer network. Neuroendocrine tumors, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015 Jan;13(1):78-108
- 37 – De Mestier L, Lepage C, Baudin E, Coriat R, Courbon F, Couvelard A, Do Cao C, Frampas E, Gaujoux S, Gincul R, Goudet P, Lombard-Bohas C, Poncet G, Smith D, Ruszniewski P, Lecomte T, Bouché O, Walter T, Cadiot G, Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). Digestive Neuroendocrine Neoplasms (NEN): French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, GTE, RENATEN, TENPATH, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). *Dig Liver Dis* 2020; 52(5):473-492. doi: 10.1016/j.dld.2020.02.011. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32234416
- 38 – Partelli S, Muffatti F, Andreasi V, et al. A Single-Center Prospective Observational Study Investigating the Accuracy of Preoperative Diagnostic Procedures in the Assessment of Lymph Node Metastases in Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors [published online ahead of print, 2022 Aug 5]. *Ann Surg*. 2022;10.1097/SLA.0000000000005615. doi:10.1097/SLA.0000000000005615
- 39 – Hwang S, Lee SG, Lee YJ, Han DJ, Kim SC, Kwon SH et al (2008) Radical surgical resection for carcinoid tumors of the ampulla. *J Gastrointest Surg* 12(4):713–717
- 40 – Vanoli A, Grami O, Klersy C, et al. Ampullary Neuroendocrine Neoplasms: Identification of Prognostic Factors in a Multicentric Series of 119 Cases [published online ahead of print, 2022 May 13]. *Endocr Pathol*. 2022;10.1007/s12022-022-09720-6. doi:10.1007/s12022-022-09720-6

Vu, le Directeur de Thèse



Vu, le Doyen

De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

RESUME

Contexte :

Les tumeurs de l'ampoule de Vater sont rares et leur traitement repose sur l'ampullectomie endoscopique (AE), chirurgicale (AC) et la duodénopancréatectomie céphalique (DPC). Ce travail se concentre sur deux situations rares, de prise en charge complexe : les récidives locales après une première AE ou AC et les tumeurs neuroendocrines (TNE).

Méthode :

Les données utilisées pour ce travail proviennent d'une cohorte rétrospective multicentrique (58 centres) de patients pris en charge pour des tumeurs ampullaires entre 2005 et 2019.

Résultats :

Les récidives locales : sur 103 patients inclus, 21 (20.4%) ont eu une re-AE, 14 (13.6%) une AC, 68 (66%) une DPC. La reAE présentait 4.8% (n = 1) de complications sévères/fatales (Clavien III-V), l'AC et la DPC 28.6% (n = 4) et 25% (n = 17) respectivement (p = 0.1). La DPC avait une mortalité de 4.4% (n = 2). Les taux de résection R0 étaient de 81% (n = 17), 85.7% (n = 12) et 92.6% (n = 63) pour les groupes AE, AC et DPC (p = 0.2). Les récidives sous forme d'adénocarcinomes étaient plus fréquentes dans le groupe DPC (79.4%, n = 54 *versus* 21.4%, n = 3 pour le groupe AC et 4.8%, n = 1 pour le groupe reAE, p < 0.0001). Les survies globales et sans récidive à 3 ans étaient comparables.

Les TNE : sur 65 patients inclus, 20 (30.8%) ont été traités par AE, 19 (29.2%) par AC et 26 (40%) par DPC. Les patients étaient majoritairement asymptomatiques (70.8%, n = 46). L'AE présentait 10% (n = 2) de complications sévères et 50% (n = 10) de résection R0. Les complications Clavien III à V étaient inexistantes dans le groupe AC et concernaient 15.4% (n = 4) des patients opérés par DPC avec respectivement 89.5% (n = 17) et 100% (n = 26) de résection R0, et un taux de pN1/2 de 53.9% après DPC. Les survies globales et sans récidives à 3 ans étaient comparables.

Conclusion :

L'endoscopie convient mieux aux récidives non carcinomateuses, avec résection R0 et survie comparables à la chirurgie. La chirurgie convient mieux aux récidives carcinomateuses : AC pour les carcinomes in situ et DPC au-delà.

L'AE ne devrait pas être pratiquée pour des TNEA de plus de 1 cm ou avec un stade usT supérieur à 1. La résection par AC est satisfaisante pour les tumeurs de grade 1 à 2 et usT 1 à 2 sans envahissement ganglionnaire, surtout pour les patients à risque. La DPC est l'option de choix des TNEA avec envahissement ganglionnaire.

KARAM Elias

106 pages – 21 tableaux – 6 figures – 4 illustrations

Résumé :

Contexte :

Les tumeurs de l'ampoule de Vater sont rares et leur traitement repose sur l'ampullectomie endoscopique (AE), chirurgicale (AC) et la duodéno pancréatectomie céphalique (DPC). Ce travail se concentre sur deux situations rares, de prise en charge complexe : les récurrences locales après une première AE ou AC et les tumeurs neuroendocrines (TNE).

Méthode :

Les données utilisées pour ce travail proviennent d'une cohorte rétrospective multicentrique (58 centres) de patients pris en charge pour des tumeurs ampullaires entre 2005 et 2019.

Résultats :

Les récurrences locales : sur 103 patients inclus, 21 (20.4%) ont eu une re-AE, 14 (13.6%) une AC, 68 (66%) une DPC. La reAE présentait 4.8% (n = 1) de complications sévères/fatales (Clavien III-V), l'AC et la DPC 28.6% (n = 4) et 25% (n = 17) respectivement (p = 0.1). La DPC avait une mortalité de 4.4% (n = 2). Les taux de résection R0 étaient de 81% (n = 17), 85.7% (n = 12) et 92.6% (n = 63) pour les groupes AE, AC et DPC (p = 0.2). Les récurrences sous forme d'adénocarcinomes étaient plus fréquentes dans le groupe DPC (79.4%, n = 54 *versus* 21.4%, n = 3 pour le groupe AC et 4.8%, n = 1 pour le groupe reAE, p < 0.0001). Les survies globales et sans récurrence à 3 ans étaient comparables.

Les TNE : sur 65 patients inclus, 20 (30.8%) ont été traités par AE, 19 (29.2%) par AC et 26 (40%) par DPC. Les patients étaient majoritairement asymptomatiques (70.8%, n = 46). L'AE présentait 10% (n = 2) de complications sévères et 50% (n = 10) de résection R0. Les complications Clavien III à V étaient inexistantes dans le groupe AC et concernaient 15.4% (n = 4) des patients opérés par DPC avec respectivement 89.5% (n = 17) et 100% (n = 26) de résection R0, et un taux de pN1/2 de 53.9% après DPC. Les survies globales et sans récurrences à 3 ans étaient comparables.

Conclusion :

L'endoscopie convient mieux aux récurrences non carcinomateuses, avec résection R0 et survie comparables à la chirurgie. La chirurgie convient mieux aux récurrences carcinomateuses : AC pour les carcinomes in situ et DPC au-delà.

L'AE ne devrait pas être pratiquée pour des TNEA de plus de 1 cm ou avec un stade uT supérieur à 1. La résection par AC est satisfaisante pour les tumeurs de grade 1 à 2 et uT 1 à 2 sans envahissement ganglionnaire, surtout pour les patients à risque. La DPC est l'option de choix des TNEA avec envahissement ganglionnaire.

Mots-clés : ampoule de Vater, récurrence, tumeur neuroendocrine, ampullectomie endoscopique, ampullectomie chirurgicale, duodéno pancréatectomie céphalique

Jury :

Président du Jury :	Professeur Ephrem SALAME
<u>Directeur de thèse :</u>	<u>Professeur Sébastien GAUJOUX</u>
	<u>Docteur Louise BARBIER</u>
Membres du Jury :	Professeur Mehdi OUAISSI
	Docteur Pascal BOURLIER
	Docteur Zaynal ANIL
Date de soutenance :	18 octobre 2022