

Papilla biyopsisinin tanısal değeri

The diagnostic value of papilla biopsy

Ali Rıza KÖKSAL¹, Hüseyin ALKİM¹, Salih BOĞA¹, İlker ŞEN¹, Mehmet BAYRAM¹, Özgür BOSTANCI², Banu YILMAZ ÖZGÜVEN³, Canan ALKİM¹Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Kliniği, ²Genel Cerrahi Kliniği, ³Patoloji Kliniği, İstanbul

Giriş ve Amaç: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi esnasında alınan papilla biyopsisi periampuller bölge tümörlerinin tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada, tümörden şüphelenilen olgularda alınan papilla biyopsi sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya kliniğimizde Ocak 2013 ile Aralık 2014 tarihleri arasında yapılan endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi sırasında papilladan biyopsi alınan toplam 48 vaka alındı. Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi ve patoloji raporları, endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi sonrası ameliyat/görüntüleme/endoskopik ultrasonografi eşliğinde biyopsi bulguları, bilgisayar veri tabanından retrospektif olarak toplandı. Bu sonuçlara göre hastaların nihai tanıları tespit edildi. **Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı 69.4±13.3 yıl idi. Vakaların 22'si erkek, 26'si kadındı. Patoloji sonuçlarına göre hastaların 12'si (%25) malignite pozitif, 7'sinde (%14.6) adenomatöz değişiklikler saptanmıştı, 23'ünde (%47.9) malignite negatif ve 6'sında (%12.5) malign/benign ayrımı yapılamamıştı. Papilla biyopsisi sonuçlarına göre 1 hastaya ampullektomi ve 6 hastaya Whipple operasyonu uygulandı. Nihai tanıya göre hastaların 19'unun (%39.6) malign, 5'inin (%10.4) adenom, 24'ünün (%50) malignite negatif olduğuna karar verildi. Papilla biyopsisinin malignite tanısını öngörmeye sensitivitesi %66.6, spesifitesi %100, pozitif prediktif değer %100, negatif prediktif değer %80 ve tanısal doğruluk oranı %85 olarak bulundu. İşlem öncesi alkalen fosfataz, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, total bilirubin ve CA 19-9 düzeyleri ve işlem sırasında alınan parça sayısı malign grupta istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksekti. İlk biyopsileri negatif veya ayırım yapılamayan şekilde rapor edilen ve papilla biyopsisi tekrarlanan 3 olguda da ikinci biyopsi ile nihai tanıya ulaşıldı. Bu olgulardan biri adenokarsinomdu. **Sonuç:** Ampüller bölge tümörü düşünülen olgularda papilla biyopsisinin tanıya katkısı yüksektir. İlk biyopsi negatif gelse de klinik bulgular varsa, ikinci biyopsinin yapılması yararlı olabilir. Özellikle aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, alkalen fosfataz, total bilirubin ve CA 19-9 değerleri yüksek olgularda klinik şüphe varlığında biyopsi yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Periampuller tümör, papilla biyopsisi, tıkanma ikteri

GİRİŞ

Periampüller bölge tümörleri temel olarak papilla, pankreas baş kısmı, koledok distal segmenti ve duodenum ikinci kıtıdan köken alan tümörlerden oluşur (1). Nadir görülmelerine rağmen, genel olarak yaşlı ve komorbid hastalıkları olan bir popülasyonda görüldüklerinden, geç bulgu verdiklerinden ve çoğu kez tedaviye yanıtları kötü olduğundan yönetimi zor tümörlerdir (2). Endoskopik olarak aşikar invaziv karsinom

Background and Aims: Biopsy of the papilla taken during ERCP is widely used in the diagnosis of periampullary tumors. In this study, we aimed to evaluate the biopsy results taken from the papilla with the suspicion of tumor, and determine their predictive value after confirming the final diagnosis. **Materials and Methods:** A total of 48 patients whom biopsies were taken from papilla during ERCP done between January 2013 and December 2014 in our clinic were taken to the study. ERCP and pathology reports, post-ERCP operative/EUS/or other guided biopsy results were collected retrospectively from computer database. According to these results final diagnosis of the patients were determined. **Results:** The mean age of the patients was 69.4±13.3 years. Twenty-two of the cases were male and 26 were female. According to the pathology reports in 12 (25%) of the patients malignancy were positive, in 7 (14.6%) of the patients adenomatous changes were present, in 23 (47.9%) of the patients malignancy were negative and in 6 of the patients the distinction between malign or benign changes could not be done. With these biopsy results 6 patients underwent to Whipple operation and ampullectomy was done in 1 patient. According to final diagnosis 19 (39.6%) of the patients were found malign, 5 (10.4%) of the patients were found to have adenomas and the remaining 24 (50%) patients were found negative for malignancy. The sensitivity of the biopsy of papilla for predicting malignancy was found 66.6% and specificity was 100%, PPV was 100%, NPV 80% and diagnostic accuracy was 85%. In the malignancy positive group, pre-procedural ALP, ALT, AST, total bilirubin and CA 19-9 levels and number of the biopsies were found statistically significantly higher. In 3 patients with malignancy negative or indeterminate biopsy results final diagnosis were obtained with second biopsy of the papilla. One of these patients were found to have adenocarcinoma. **Conclusion:** In patients with suspicion of ampullary region tumors the contribution of the biopsy of the papilla to the diagnosis was significant. Even if the first biopsy was negative, in the presence of clinical suspicion, the second biopsy may be helpful for definitive diagnosis. Papilla biopsy should be performed especially in patients with elevated AST, ALT, ALP, total bilirubin and CA 19-9 levels when there is clinical suspicion of malignancy.

Key words: Peri-ampullary tumor, biopsy of the papilla, obstructive jaundice

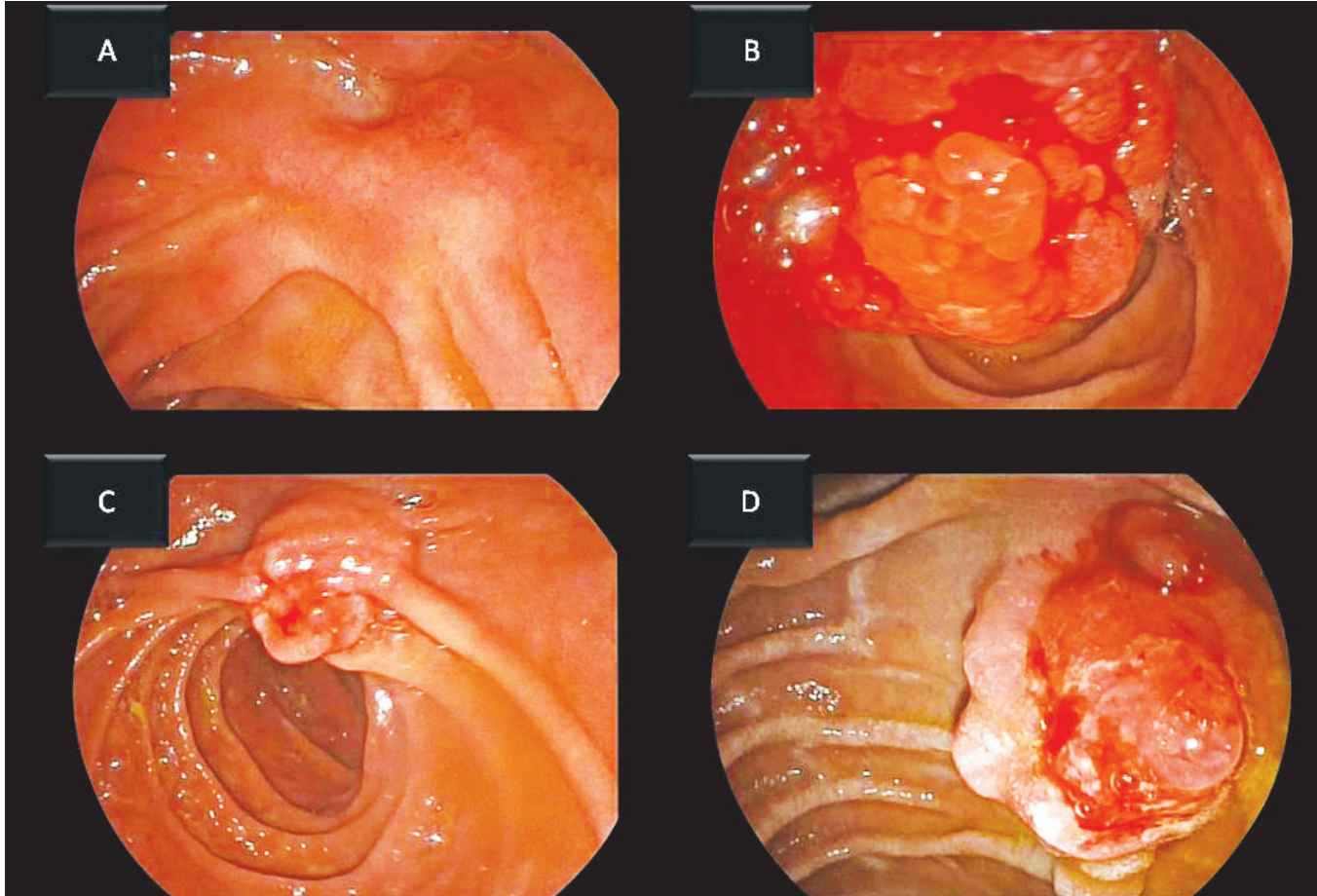
(3). Özellikle tıkanma sarılığı ile başvuran olgularda terapötik amaçla yapılan ERCP sırasında alınan basit bir biyopsi başka bir ek inceleme yapılmasına gerek kalmadan tanıya gidilmesini sağlayabilir. Papilla biyopsi sonuçları adenokarsinom, nöroendokrin tümör ve adenom gibi neoplastik lezyonları ya da lipom, lenfanjiom, fibrom ya da hamartom gibi non neoplastik lezyonları tanımlayabilir (4). Bununla birlikte alınan örneğin azlığı, yüzeysel oluşu ve özellikle invazyon derinliği açısından fikir vermemesi, literatürde %30'a varan yanlış negatif sonuçlar papil biyopsisinin olumsuz yanlarını oluşturmaktadır (3,5). Sınırları normal mukozadan ayrılabilen saplı ya da sapsız, özellikle intraduktal büyümenin 1 cm'nin altında olduğu lezyonlarda ampullektomi hem tanı hem de tedavi açısından yararlı olabilir. Ancak uzman ellerde yapıldığında dahi biyopsi ile karşılaştırıldığında komplikasyon oranı anlamlı biçimde daha yüksektir (6). Periapüller bölge tümörlerinde tanı için endosonografi, endosonografi eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (FNA) intraduktal ultrasonografi ve radyolojik görüntüleme eşliğinde biyopsi kullanılabilir (3).

Çalışmamızda, ekstrahepatik kolestaz bulguları ile başvuran ve endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) ya-

pılan olgularda, işlem esnasında alınan papilla biyopsisinin tanıya katkısını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2013 ve Aralık 2014 tarihleri arasında ilk kez ERCP yapılan ve işlem sırasında papiller adenom ya da malignite açısından şüpheli bulunan ve papil biyopsisi yapılan 48 vaka alındı. Vakaların işlem öncesi demografik özellikleri, laboratuvar verileri, papilla biyopsi endikasyonları, işlem esnasında alınan parça sayısı, sfinkterotomi uygulaması ve işlem sonrası patolojik tanıları retrospektif olarak hastane bilgisayar veritabanından tarandı. Hasta dosyalarına ulaşılarak, uzun süreli takip verileri, varsa uygulanan radyolojik/cerrahi/endoskopik işlemler ve histopatolojik sonuçları kaydedildi. Nihai tanı ile endoskopik biyopsi tanıları karşılaştırıldı. Nihai tanıları; endoskopik biyopsi tekrarı, uzun süreli takip, pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET CT) bulguları, görüntüleme eşliğinde biyopsi [endoskopik ultrasonografi (EUS) ya da radyolojik] ya da cerrahi sonrası patoloji bulguları kullanılarak belirlendi. Papilla biyopsi endikasyonlarına göre papillanın cesametli, fragil, adenomatöz ya da polipoid görünümde olan olgular ile balonun zor/takılarak çıktığı



Resim 1. A. Ampullektomi sonrası endoskopik kontrol B. Dev papilla tümörü C. Erken evre papilla tümörü D. Sfinkterotomili papillada papil tümörü

olgular malignite şüpheli gruba alındı. Papilla üzerinde malign, infiltratif kitle/lezyon görüntüsü olan olgular ise aşikar malign endoskopik görünüm grubuna alındı (Resim 1). Daha önce ERCP yapılmış olan veya uzun süreli takip verilerine ulaşılamayan hastalar çalışmaya alınmadı.

İstatistiksel analizler SPSS (versiyon 21.0) paket programı kullanılarak yapıldı. İşlem öncesi laboratuvar verilerinin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Malignite pozitif ve negatif olan gruplar arasındaki karşılaştırmalar dağılımın uygunluğuna göre Student t testi ya da Mann Whitney U testi ile yapıldı. Parametrik analizlerde ortalama ve standart sapma, non parametrik analizlerde median ve çeyrekler arası aralık kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Papilla biyopsisinin ve işlem öncesi laboratuvar değerlerinin tanısal gücünün değerlendirilmesi için çapraz tablo analizi ve ROC (receiver operating characteristic curve) analizi uygulandı. Tanısal doğruluk analizlerinde patolojik olarak ayırım yapılamayan 6 olgu değerlendirme dışı tutuldu.

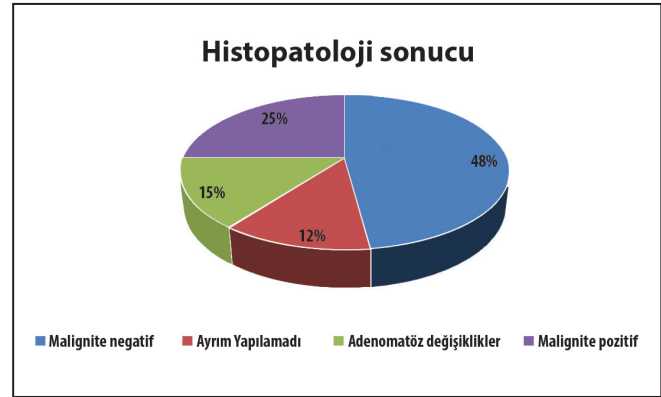
BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 69.4 ± 13.3 yıl ve 22'si (%45.8) erkek, 26'sı (%54.2) kadındı. Tüm hastalarda laboratuvar ya da görüntüleme yöntemleri ile desteklenen ekstrahepatik kolestatik bulguları vardı (Tablo 1). Papilla biyopsisi endikasyonlarına göre endoskopik olarak hastaların 16'sında (%33.3) papilla infiltre görünümdeydi ve kuvvetli malignite şüphesi ile biyopsi alınmıştı. 21 (%43.8) hastaya işlem esnasında

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun genel özellikleri ve laboratuvar değerleri (n= 48)

Yaş (yıl, ortalama \pm SS)	69.4 \pm 13.3
Cinsiyet (n,%)	Erkek 22 (45.8) Kadın 26 (54.2)
Sfinkterotomi (n,%)	Pozitif 21 (43.8) Negatif 27 (56.3)
Malign endoskopik görünüm	Evet 16 (%33.3) Hayır 32 (%66.7)
CA 19-9 (U/ml)*	24.6 (14-64)
AST (U/L)*	53 (26-114.5)
ALT (U/L)*	56.5 (33.7-114)
ALP (U/L)*	224 (146-340.7)
GGT (U/L)*	236.5 (91-526)
Total bilirubin (mg/dl)*	1.2 (0.6-6.2)
Parça sayısı (n)*	3 (2-3.75)

SS: Standart sapma, *Median; Çeyrekler arası aralık (Q1-Q3)
CA: Karbonhidrat antijen AST: Aspartat aminotransferaz.
ALT: Alanin aminotransferaz. ALP: Alkalen fosfataz.
GGT: Gama glutamil transpeptidaz



Şekil 1. Histopatoloji sonuçlarının dağılım grafiği

sfinkterotomi uygulanmış ve bu hastaların hepsinde papilla biyopsisi sfinkterotomi sonrası alınmıştı. Patoloji sonuçlarına göre hastaların 23'ünde (%47.9) malignite negatif, 6'sında (%12.5) malign/benign ayırım yapılamadı, 7'sinde (%14.6) adenomatöz değişiklikler ve 12'si (%25) malignite pozitif olarak yorumlandı (Şekil 1). Malignite pozitif olanların 1'i malign epitelyal tümör diğerleri ise adenokarsinom olarak rapor edildi. Adenomatöz değişiklik görülen hastalardan 2'sinde yüksek dereceli displazi bulunurken diğerlerinde orta ve düşük dereceli displazi mevcuttu. Papilla biyopsi sonuçlarına göre bir olguya ampullektomi ve 6 olguya whipple prosedürü uygulandı. Ampullektomi yapılan vakada yaklaşık 2 cm'lik polipoid görünümde ampulla enblok olarak çıkarıldı. Patoloji sonucu orta derecede displazi içeren tubulovillöz adenom olarak bildirildi ve cerrahi sınır temizdi (Resim 1). Whipple ameliyatı yapılan 6 hastanın 5'inde patoloji sonucu adenokarsinom ile uyumlu iken bir hastada pankreatik intraepitelyal neoplazi tespit edildi. Bu hastada papilla biyopsi sonucu malignite negatif olarak bildirilmişti. İlk biyopsi sonuçları negatif gelen üç olguda ikinci biyopsiler ile nihai tanıya ulaşıldı. Bu olgulardan biri adenokarsinom olarak değerlendirildi.

Tüm çalışma popülasyonunda nihai tanılarına göre hastaların 19'u (%39.6) malignite ve, 5'i (%10.4) adenom ile uyumluydu (Tablo 2). Geri kalan 24 (%50) hastanın ise malign olmadığı sonucuna varıldı. Nihai tanı ile papilla biyopsisi sonuçları arasında yapılan karşılaştırmada papilla biyopsisinin sensitivitesi %66.6, spesifitesi %100, pozitif prediktif değer (PPV) %100, negatif prediktif değer (NPV) %80 ve tanısal doğruluk oranı %85 olarak bulundu.

Endoskopik papilla görünümünün patolojik malign/benign ayırımında spesifitesi %63.3, sensitivitesi %41.6, PPV %31.2 ve NPV %73 bulundu. Endoskopik görünüm ve nihai tanı karşılaştırıldığında ise spesifite %57.1, sensitivite %25.9, PPV %43.7 ve NPV %37.5 olarak bulundu. Endoskopik görünümün histopatolojik ve nihai tanı için doğruluk oranları ise %57 ve %45 olarak bulundu.

Tablo 2. Endoskopik biyopsi sonuçları ve nihai tanıların karşılaştırılması

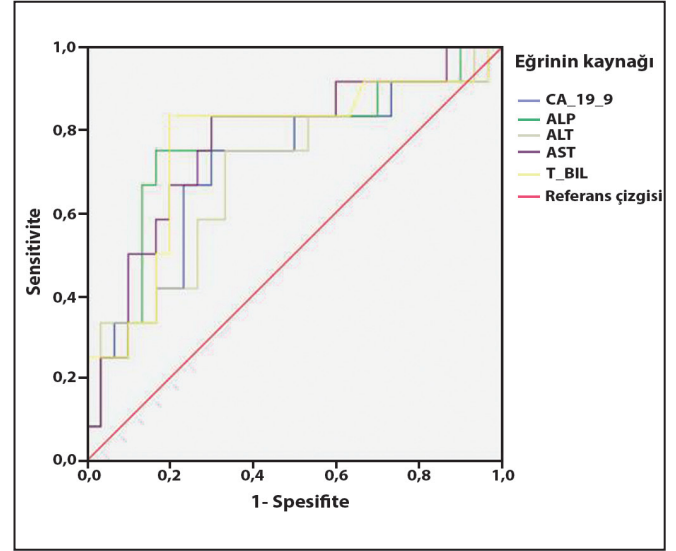
Endoskopik biyopsi	Nihai Tanı		
	Malignite negatif	Adenom	Malignite pozitif
Malignite negatif (n=23)	18	0	5
Ayrım yapılamadı (n=6)	4	1	1
Adenomatöz değişiklikler (n=7)	2	4	1
Malignite pozitif (n=12)	0	0	12

İşlem öncesi ortalama total bilirubin düzeyi 1.2 ± 5.1 mg/dl idi. İşlem öncesi bakılan parametrelere göre malign ve benign grup arasında yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (70.4 ± 12.7 ve 67.7 ± 11.6 , $p=0.52$). Laboratuvar incelemelerinde ise alkalin fosfataz (ALP), alanin ve aspartat transaminaz (AST, ALT), total bilirubin ve CA 19-9 (karbonhidrat antijen 19-9) değerleri patolojik malignite pozitif grupta istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksekti (Tablo 3). Endoskopik olarak alınan parça sayısı, malign grupta daha fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak sınırdan anlamlıydı [3 (2.2-5.5) ve 2 (1.7-3.2) $p=0.05$]. 2 parça ve daha az alınan grup ile 3 ve daha fazla parça alınan grup arasında ise tanısal doğruluk açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (%80 ve %90 $p > 0.05$)

ROC analizinde, tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan parametrelerin tanısal gücü değerlendirildi. CA-19-9, ALP, AST, ALT ve total bilirubin değerlerinin yüksekliği patolojik olarak malign olguları göstermede istatistiksel olarak anlamlı biçimde etkili bulundu (Şekil 2) (Sırasıyla AUC:0.70,0.77,0.77,0.70,0.76).

TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçlarına göre ERCP sırasında alınan papilla biyopsisinin nihai tanıyı öngörmeye spesifitesi %100 olmasına rağmen sensitivitesi %66 olarak belirlenmiştir. Bu oran literatürdeki çalışmalar ile benzer düzeydedir (7-10). Menzel ve ark.'nın yaptığı çalışmada da benzer şekilde papillanın endoskopik biyopsisinin malign/benign ayrımında spesifitesi %100 iken, sensitivite %21 olarak belirtilmiştir (11). Bu çalışmada sfinkterotomiden önce ve sonra biyopsi alınması arasında tanısal doğruluk oranları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da sfinkterotomi yapılan ve yapılmayan hastalarda tanısal doğruluk oranları benzer bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda patoloji sonucuna göre; ayrım yapılamayan ya da nihai tanı ile uyumsuzluğu olan hastalar ile diğer grup arasında sfinkterotomi yapılması yönün-

**Şekil 2.** İşlem öncesi laboratuvar parametrelerinin malignite tanısı ile ilgili ROC analiz grafiği.**Tablo 3.** Patoloji sonucuna göre işlem öncesi laboratuvar değerleri

İşlem öncesi laboratuvar değerleri	Histopatoloji sonucu		
	Benign (n=30)	Malign (n=12)	p değeri
AST (U/L)*	37 (19-104)	114 (64-213)	<0.01
ALT (U/L)*	53 (19-109)	105 (53-229)	0.04
ALP (U/L)*	184 (117-292)	366 (256-570)	<0.01
GGT (U/L)*	242 (91-502)	385 (148-1001)	0.19
Total Bilirubin (mg/dl)*	0.8 (0.5-1.6)	4.2 (2-14)	<0.01
CA-19-9 (U/ml)*	21 (12-46)	45 (24-133.)	0.03

* Median; Çeyrekler arası aralık (Q1-Q3)

AST: Aspartat aminotransferaz. ALT: Alanin aminotransferaz. ALP: Alkalin fosfataz. GGT: Gama glutamil transpeptidaz. CA: Karbonhidrat antijen.

den istatistiksel anlam farkı yoktu. Rodriguez ve ark.'nın çalışmasında da sfinkterotomi yapılan grupta yapılmayan gruba göre tanısal doğruluk oranı daha düşüktü ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi (%56.2 ve %81.2, p =0.25).

Lee ve ark.'nın çalışmasında endoskopik görünüme göre tanısal doğruluk oranı %67.3 olarak bildirilmiştir (4). Bizim çalışmamızda ise hem histopatolojik tanı hem de nihai tanıları gözönüne alındığında tanısal doğruluk oranı daha düşük bulunmuştur (%57 ve %45). Aynı çalışmada parça sayısı <2 ve ≥3 olan gruplar arasında tanısal doğruluk yönünden anlamlı fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise malign grupta alınan parça sayısı istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazlaydı. Ancak tanısal doğruluk açısından bizim çalışmamızda da parça sayısı az ve çok olan gruplar arasında fark bulunmadı. Lee ve ark.'nın çalışmasında papil biyopsisinin tekrarlanması halinde tanısal doğruluk oranı %69'dan %83'e çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda da 3 hastada tekrarlanan biyopsilerin sonuçları nihai tanı ile uyumlu olarak tespit edildi.

Kimchi ve ark.'nın çalışmasında endoskopik görünüm ve endoskopik biyopsinin tanısal doğruluk oranları bizim çalışmamız ile benzerdi (%77 ve %85) (13). Yamaguchi ve ark.'nın çalışmasında ise endoskopik biyopsilerin tanısal gücü ile endoskopik görünüm özellikleri arasındaki ilişki araştırılmış ve total grupta tanısal doğruluk oranı %70 bulunmuştur (10). En yüksek tanı doğruluğu ise %88 ile ülseratif lezyonlarda görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise lezyonların yüksek ve düşük düzeyde malignite şüphesi olan iki grup şeklinde yapılan değerlendirmesinde iki grubun benzer tanı doğruluğu olduğu belirlenmiştir.

Morris-Stiff ve ark.'nın çalışmasında ampuller karsinom va-

kalarını da içeren bir grupta CA-19-9 düzeylerinin malign ve benign vakaları ayırmada bilirübin düzeylerinden bağımsız biçimde etkili olduğu gösterilmiştir (14). Ancak ampuller karsinom vakalarında bu markerdaki artış diğer malign gruplara göre daha düşük görülmüştür ve tanısal değeri düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise malign grupta CA-19-9 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek bulundu. Bu sonucun eş zamanlı hiperbilirubinemi ve kolestaz ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Ayrıca bazı derin alınan papil biyopsileri, aslında distal kolanjiokarsinom vakalarının tanımasını koydurabilmekte ve bu vakalarda da genellikle CA-19-9 değerleri yüksek bulunabilmektedir.

Çalışmamızın retrospektif dizaynı nedeniyle sonuçların genel popülasyona uyarlanmasında bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmamızda papilla biyopsisinin komplikasyonları değerlendirilememiştir. Ayrıca vaka sayısının düşüklüğü nedeniyle çok değişkenli analiz yöntemleri uygulanamamıştır. AST, ALT, ALP, gama glutamil transpeptidaz (GGT), total bilirübin ve CA-19-9 değerlerinin tanıya katkısının değerlendirilmesi için daha geniş hasta sayısı içeren ve çok değişkenli analizlerin yapıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak papilla tümörlerinin tanısında endoskopik papilla biyopsisi sensitivitesi düşük olsa da spesifitesi yüksek bir yöntemdir. Endoskopik görünüm malignite düşündürmese bile adenomatöz görünümde, cesametli papillası olan olgularda biyopsi alınması tanı koydurucu olabilir. Patoloji negatif gelen olgularda biyopsi tekrarı tanıya yardımcı olabilir. Bunun yanı sıra özellikle CA 19-9, ALP, AST, ALT ve total bilirübin değerleri yüksek hastalardan klinik şüphe varlığında biyopsi alınması yararlı olabilir.

KAYNAKLAR

- Farley DR, Schwall G, Trede M. Completion pancreatectomy for surgical complications after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 1996;83:176-9.
- Ramfidis VS, Syrigos KN, Saif MW. Ampullary and periampullary adenocarcinoma: new challenges in management of recurrence. *JOP J Pancreas* 2013;14:158-60.
- Adler DG, Qureshi W, Davila R, et al; with Standards of Practice Committee. The role of endoscopy in ampullary and duodenal adenomas. *Gastrointest Endosc* 2006;64:849-54.
- Lee HS, Jang JS, Lee S, et al. Diagnostic accuracy of the initial endoscopy for ampullary tumors. *Clin Endosc* 2015;48:239-46.
- Bourgeois N, Dunham F, Verhest A, Cremer M. Endoscopic biopsies of the papilla of Vater at the time of endoscopic sphincterotomy: difficulties in interpretation. *Gastrointest Endosc* 1984;30:163-6.
- Ponchon T, Berger F, Chavaillon A, et al. Contribution of endoscopy to diagnosis and treatment of tumors of the ampulla of Vater. *Cancer* 1989;64:161-7.
- DeOliveira ML, Triviño T, de Jesus Lopes Filho G. Carcinoma of the papilla of Vater: are endoscopic appearance and endoscopic biopsy discordant? *J Gastrointest Surg* 2006;10:1140-3.
- Blackman E, Nash SV. Diagnosis of duodenal and ampullary epithelial neoplasms by endoscopic biopsy: a clinicopathologic and immunohistochemical study. *Hum Pathol* 1985;16:901-10.
- Sauvanet A, Chapuis O, Hammel P, et al. Are endoscopic procedures able to predict the benignity of ampullary tumors? *Am J Surg* 1997;174:355-8.
- Yamaguchi K, Enjoji M, Kitamura K. Endoscopic biopsy has limited accuracy in diagnosis of ampullary tumors. *Gastrointest Endosc* 1990;36:588-92.
- Menzel J, Poremba C, Dietl KH, et al. Tumors of the papilla of Vater--inadequate diagnostic impact of endoscopic forceps biopsies taken prior to and following sphincterotomy. *Ann Oncol* 1999;10:1227-31.
- Rodríguez C, Borda F, Elizalde I, et al. How accurate is preoperative diagnosis by endoscopic biopsies in ampullary tumours? *Rev Esp Enferm Dig* 2002;94:585-92.
- Kimchi NA, Mindrul V, Broide E, Scapa E. The contribution of endoscopy and biopsy to the diagnosis of periampullary tumors. *Endoscopy* 1998;30:538-43.
- Morris-Stiff G, Teli M, Jardine N, Puntis MC. CA19-9 antigen levels can distinguish between benign and malignant pancreaticobiliary disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009;8:620-6.