

11235



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS
Y NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"

CANCER DE AMPULA DE VATER: RESULTADOS DEL
TRATAMIENTO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION SALVADOR
ZUBIRAN EN UN PERIODO DE 24 AÑOS.

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALIDAD EN ONCOLOGIA MEDICA
P R E S E N T A
DR. JOSE LUIS GONZALEZ TRUJILLO

TUTOR: DR. EUCARIO LEON RODRIGUEZ



MEXICO, D. F.

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

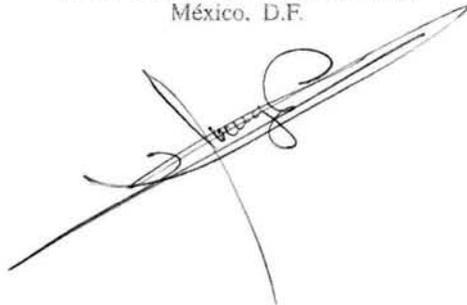
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



SUBDIRECCIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE LENGUAJES DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCION DE ENSEÑANZA
México, D.F.



Resumen,

Introducción: Las neoplasias del ampulla de Vater son infrecuentes, la mayoría de las series publicadas son retrospectivas y la supervivencia a 5 años es menor del 40%.

Material y métodos: Se realizó una revisión retrospectiva de una cohorte de 86 pacientes (pts) tratados de forma consecutiva durante el periodo comprendido entre el 1º Enero de 1978 y el 31 de Diciembre del 2001, analizándose características clínicas, patológicas, marcadores tumorales, tratamiento, así como factores pronósticos para supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) por el método de regresión de Cox.

Resultados: Se trataron un total de 86 pts, 45 eran mujeres (52.3%). La mediana de edad fue 57 años (rango 20-94 años). El porcentaje de resecabilidad fue del 59.3%. A 51 pts se les realizó pancreatoduodenectomía (morbilidad 51%, mortalidad 15.7%), 13 cirugía paliativa, 4 resección local y 18 pts no se operaron. De los 51 pts sometidos a Whipple, 16 recibieron tratamiento adyuvante (8 radioterapia, 3 quimio-radioterapia y 5 quimioterapia); la mediana de supervivencia fue 14 versus 16.7 meses para los pts con y sin tratamiento adyuvante, respectivamente ($p=0.26$). Por log rank y regresión de Cox los factores pronósticos para SLE fueron tumor T3 o T4 ($p<0.001$), grado pobremente diferenciado ($p<0.001$), bordes quirúrgicos positivos ($p<0.001$), morbilidad quirúrgica ($p=0.22$). Para SG los factores pronósticos desfavorables fueron: ganglios positivos ($p<0.001$), márgenes quirúrgicos positivos ($p<0.001$), grado tumoral pobremente diferenciado ($p<0.001$), morbilidad quirúrgica ($p=0.04$) y tumor T3 o T4 ($p<0.001$). Con una mediana de seguimiento de 12 meses (rango 1-198 meses), 25 pts (49%) están

vivos y 22 (43%) libres de enfermedad. El tratamiento de los pts con enfermedad localmente avanzada consistió en Rt (en sólo 4 casos) y para enfermedad metastásica quimioterapia (en sólo 6 casos) el resto de los pts únicamente recibieron máximo cuidado de apoyo. El análisis univariado de los pts bajo tratamiento paliativo mostró como factores con menor riesgo de muerte (RM) al sexo femenino ($p=0.026$), el haber recibido radioterapia ($p=0.031$) o quimioterapia ($p=0.042$) y en el análisis multivariado los factores fueron sexo femenino [RM 0.29 (IC95% 0.11-0.78), $p=0.014$] y el haber recibido radioterapia [RM 0.14 (IC 95% 0.03-0.72), $p=0.018$]. La supervivencia de los pts que recibieron radioterapia paliativa por enfermedad localmente avanzada fue mayor de aquellos que no la recibieron (325 días versus 44 días, $p=0.019$).

Conclusiones: El tratamiento adyuvante en nuestra serie hizo que los pts con factores de pobre pronóstico tuvieran una supervivencia similar a los de buen pronóstico. Los factores pronósticos encontrados son similares a los previamente reportados y este estudio representa la serie más grande de México y de Latinoamérica.

Introducción,

Después de la descripción, en 1720, por Vater (1) de un abultamiento en el sitio de la unión de los conductos biliares y pancreáticos, se ha considerado como una zona anatómica proclive de afecciones neoplásicas, raras, pero no por ello menos significativas. En algunas ocasiones se ha incluido en una región denominada periampular o encrucijada pancreático-bilio-duodenal, sin embargo, por sus características de localización, de estirpe celular y anatomía su afección se considera una entidad nosológica específica.

El tratamiento del cáncer de ampula de Vater (CAV) es quirúrgico, sin embargo, la supervivencia a 5 años es alrededor del 40%. Se ha intentado localizar un grupo de alto riesgo para recaída y ofrecerse un tratamiento que aumente su supervivencia. Nuestro Instituto es un centro nacional de referencia para padecimientos del tubo digestivo. Se presentan los resultados del análisis de 86 pacientes tratados consecutivamente en nuestra Institución en el período comprendido entre el 1º de Enero de 1978 y el 31 de Diciembre del 2001.

Marco teórico,

Epidemiología

En general, los cánceres de la encrucijada bilio-pancreático-duodenal representan el 5% de los tumores del aparato digestivo. En estudios de autopsia, la prevalencia de cánceres de la encrucijada bilio-pancreático-duodenal son del 0.063% al 0.21% (2,3). Otro estudio informó que, el cáncer de Ampula de Vater se encuentra en el 0.2% de las autopsias de rutina (4) y representa menos del 1% de todas las tumoraciones del aparato digestivo (5,6). Dentro de las neoplasias de la encrucijada bilio-pancreático-duodenal, el más frecuente es el cáncer de páncreas, el cual representa el 60% de estos tumores, mientras que el siguiente en frecuencia es el cáncer de ampula de Vater, posteriormente el cáncer de duodeno y por el último, el cáncer de vía biliar distal. El cáncer de ampula de Vater tiene una relación de presentación con el cáncer de vía biliar distal de 12:1 (2). En series quirúrgicas de los cánceres de la encrucijada bilio-pancreático-duodenal resecaados, el cáncer de páncreas representa del 50 al 70%, el cáncer de ampula de Vater del 15 al 25%, el cáncer de vía biliar distal el 10% y el cáncer de duodeno el 10% (7).

En nuestro país, el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM) de la Dirección General de Epidemiología (DGE) de la Secretaría de Salubridad y Asistencia se inició formalmente en 1993. Sus últimos informes corresponden a los años de 1998 y 1999 (8,9), donde solamente se describen las neoplasias de hígado y vías biliares, el cáncer de páncreas, las neoplasias del intestino delgado y un último

rubro de "neoplasias no especificadas de la vía biliar" pero no se contempla al cáncer de ampulla de Vater como entidad nosológica de reporte nacional.

Aspectos de anatomía y embriología

Embriología.

El desarrollo embriológico de la encrucijada bilio-pancreático-duodenal tiene su origen en la unión del intestino superior y medio, y la formación del hígado y el páncreas se localiza arriba de dicha unión. El intestino medio se abre ventralmente en el saco de yolk. Durante la tercera y cuarta semana, el intestino superior caudal y el intestino medio craneal dan origen al duodeno. Durante este período las células del duodeno se desarrollan, incluyendo las que darán origen al músculo liso, a las vellocidades, a las células argentafines, a las glándulas de Brunner y al tejido linfoide.

Aproximadamente en el día 24 de gestación, del piso del duodeno se origina el divertículo hepático. Al final de la cuarta semana, se origina el primordio pancreático a partir de la cara dorsal de duodeno. El divertículo ventral se diferenciará en cordones primitivos hepáticos, la vesícula y el conducto cístico así como el conducto pancreático ventral.

La primer parte del duodeno se encarga de sostener al mesenterio dorsal y ventral, pero durante la rotación, cuando el asa duodenal se fija en el espacio retroperitoneal, el mesenterio dorsal del resto del duodeno "desaparece". La zona de desaparición del mesenterio duodenal dorsal permanece como un plano avascular de tejido conectivo (la fascia de Treitz) (10).

Anatomía

Por sus características anatómicas, el ampulla de Vater representa la unión de las vías digestiva, biliar y pancreática, y para su análisis anatómico deberemos considerar los siguientes aspectos: 1) representa la unión común de los conductos biliar y pancreático; 2) en su estructura se encuentra el sistema esfinteriano de Oddi; 3) atraviesa el duodeno por la dehiscencia en su pared duodenal (conocida como "ventana coledociana") y, 4) termina en la papila duodenal mayor (caruncle mayor), cubierta por mucosa duodenal (1).

La unión del conducto pancreático principal con el conducto biliar común con la papila duodenal se realiza de tres formas: 1) en un conducto común, de 1 a 8 mm de longitud, en el 60% de las ocasiones; 2) en una apertura tipo "doble cañon" en el 38% de las personas; y 3) apertura en dos canales diferentes en el 2% de los casos (2). En 1720, Vater (1) describió los conductos biliares y pancreáticos, a través de un experimento en el cual, ligó el orificio de la papila, inyectó agua por el conducto biliar y observó su presencia en el conducto pancreático (Winsurg) y al mismo tiempo la formación de un pequeño abultamiento en la región de la papila duodenal a lo que llamó "diverticulo de la bilis". Los estudios de Soemmering en 1801 y de Bernard en 1856 (11) establecieron el concepto de conducto biliar común y lo denominaron ampolla; es decir, el ampulla de Vater. Sin embargo, en un estudio de 50 especímenes reportado por Palpamitiades y Rettori (12), encontraron un conducto común en 31 casos (62%) y solamente encontraron la dilatación tipo ampulla en 2 casos (4%), por lo cual su existencia a sido disputada y muchos autores la consideran meramente un artefacto de la disección anatómica (1).

Otro aspecto importante es el sitio de implantación en el duodeno y sus relaciones con el conducto de Wirsung. En el 75% de los casos; la papila mayor duodenal, con los dos conductos, se implanta en la porción descendente del duodeno en la unión de sus porciones posterior y medial, un poco más arriba de su porción medial. El conducto pancreático terminal es siempre inferior y anterior al conducto biliar. En el 25% de los casos, la implantación de la papila duodenal es baja, especialmente en la porción horizontal del duodeno, a la derecha del eje vascular mesentérico superior; el conducto pancreático es paralelo verticalmente al borde inferior del conducto biliar común (1).

Sistema esfinteriano de Oddi.

La existencia de un esfinter en la terminación del conducto biliar común fue demostrada por Oddi en 1887 como un esfinter de músculo liso, controlando el paso intermitente de la bilis. Las investigaciones anatómicas y embriológicas de Schwegler-Boyden (13) y de Rettorio (14) demostraron el origen independiente del esfinter y su asociación con la musculatura duodenal. Schwegler y Boyden demostraron que su sistema muscular se diferencia del músculo duodenal en que la parte mesenquimatosa que rodea al conducto y se integra a la pared duodenal de forma secundaria. De acuerdo con Papalmitades y Rettori (12), los tres elementos constitutivos del esfinter son: 1) Un esfinter común, de 6 mm de longitud, compuesto por fibras gruesas; circulares, semicirculares y longitudinales e interpuestas con numerosas glándulas que pueden ser el origen potencial de los tumores malignos vaterianos; 2) un esfinter específico para el conducto biliar común, de 10 mm de longitud, de los cuales una

tercera parte esta fuera de la pared duodenal, intraluminal; y 3) un esfínter específico del conducto pancreático, de 6 mm de longitud, de los cuales, una cuarta parte es extramural.

Este sistema esfinteriano complejo está situado en una dehiscencia de la pared duodenal, la ventana duodenal.

Vascularización.

La vascularización arterial de la unión coledocopancreaticoduodenal y de forma más global, del bloque duodenopancreático, lo podemos resumir (16,17) en:

A.- Arco pancreaticoduodenal posterior y superior. Con ramas para el conducto biliar común, el cual forma brazos paralelos al borde posterior de la papila.

B.- Arco comisural ventral (o arco vertical intrapancreático de Evrard). Con ramas que se distribuyen hacia la pared duodenal frente a la terminación del conducto biliar terminal; una rama, que atraviesa la pared duodenal cerca del borde superior de la ventana; ligeramente arriba del borde superior de la papila; esta tiene dos ejes, anterior y posterior unidos en la papila por anastomosis en el plexo submucoso (por tanto, la naturaleza hemorrágica de los tumores yuxtapapilares).

C.- Arco pancreaticoduodenal anterior e inferior. Da ramas al borde inferior de la ventana duodenal y participa en la red submucosa yuxtapapilar.

El drenaje linfático de la papila es compartido con el páncreas derecho, y existen tres secciones (2): 1) Territorio cefálico superior y anterior, esta vía linfática atraviesa el proceso retropancreático derecho los ganglios interceliomesentéricos; 2) territorio cefálico inferior, drena a los ganglios interceliomesentéricos derechos suprarrenal e

infrarrenal, todavía en el proceso retropancreático derecho; y 3) territorio cefálico posterior y superior, drena hacia los ganglios retrocoledocianos y entonces a los interaorticocavales; múltiples variaciones han sido descritas, con la posibilidad de drenaje a grandes colectores del duodeno y del páncreas de forma directa hasta los ganglios yuxta-aórticos o aún al tronco lumbar izquierdo o al conducto torácico; la rápida invasión de estas regiones remotas justifica la consideración de una pancreatoduodenectomía cefálica o cirugía de Whipple como el procedimiento de elección en el tratamiento de los tumores de la región vateriana (1).

Diagnóstico

La mayoría de los pacientes con CAV tendrán obstrucción de la vía biliar y se presentarán en la consulta con hiperbilirrubinemia, la cual será con predominantemente a expensas de bilirrubina directa. En la evaluación inicial, se deberá considerar como una opción a descartar, la presencia de una neoplasia de páncreas por lo que es importante la realización de una tomografía axial computada (TAC) y una panendoscopia.

La tomografía axial computada helicoidal permite evaluar a este grupo de pts, la presencia de dilatación de la vía biliar y del conducto pancreático sin presencia de masa en la cabeza del páncreas obliga a descartar una neoplasia en ampula de Vater, además la TAC permite determinar la presencia de metástasis hepáticas.

En este grupo de pts, la evaluación deberá continuar con la realización de un ultrasonograma transendoscópico (USTE). Kubo et al (18), reportaron la utilidad del USTE en 35 pts con neoplasias del ampula de Vater, previo a la cirugía (31

adenocarcinomas, 3 adenomas y 1 tumor carcinoide). La exactitud general para determinar la invasión del tumor primario fue de un 74%, 6 pts fueron colocados en un estadio superior y 3 en un estadio inferior, y solamente 4 de 10 pts que presentaron metástasis ganglionares fueron correctamente diagnósticas por este método.

La colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (CPRE) en la evaluación de obstrucción biliar sin lesión visible. Para evitar colangitis, no está contraindicado la colocación de una prótesis biliar previo a la cirugía.

La TAC en enfermedad localmente avanzada tiene poca utilidad para diferenciar una neoplasia que inicialmente fue de duodeno, de vía biliar distal, de páncreas o de ampula de Vater y la panendoscopia y la evolución clínica permiten determinar el origen.

Tratamiento

El tratamiento estándar del CAV localizado es la pancreaticoduodenectomía. La realización de una resección local parece una alternativa razonable en aquellos pts que por TAC y USTE se descarte la presencia de invasión pancreática.

La resección local del ampula de Vater fue descrita por Halsted en 1899 (19). Sin embargo, actualmente solamente se recomienda en tumores benignos (o tumores con carcinoma in situ) menores de 3 o 4 cm de diámetro (20). Ya que aún las lesiones T1 tienen por lo menos un 20% de incidencia de metástasis ganglionares, por lo que, los pts con adenocarcinoma deberán ser tratados con pancreatoduodenectomía a excepción que la edad, el nivel de desempeño físico o las situaciones comorbidas contraindiquen una cirugía abdominal mayor (21).

La supervivencia después de una pancreaticoduodenectomía está expresada en la Tabla 1. Los rangos de supervivencia oscilan entre el 20 y el 61% con un promedio de 43.4% a 5 años (22-33), mientras que para el CP es de 6 al 24% (34). La morbilidad y la mortalidad perioperatoria para ambos cánceres es similar. La morbilidad perioperatoria oscila entre el 30 y el 50% siendo el promedio de 46% e incluyen infección (2%), infección-disfunción pulmonar (7%), infección de la herida quirúrgica (7%), hemorragia (8%), abscesos (10%), dehiscencia de la anastomosis (17% pancreática, 9% biliar) y pancreatitis. La mortalidad peri-operatoria general oscila en los rangos del 3 al 14% (35). Las diferencias tan manifiestas observadas en la supervivencia entre ambas neoplasias podría ser debido a que se realiza más tempranamente el diagnóstico y a la biología particular de cada neoplasia (6).

A pesar de la resección completa del CAV, la supervivencia a 5 años oscila alrededor del 40%. Por ese motivo, se ha intentado localizar un grupo de pts que pudieran tener un pobre pronóstico e intentar ofrecerle algún tratamiento adyuvante que mejore su supervivencia. La presencia de ganglios linfáticos con metástasis confiere un peor pronóstico en la mayoría de las series (Tabla 2). La invasión linfovascular también se considera como un factor de mal pronóstico. En un estudio retrospectivo de la Clínica Mayo (25), en los pts con invasión vascular y linfática tuvieron una mediana de supervivencia de 20.4 meses (comparado con 39.6 meses para los pts que no la presentaban; $p=0.005$). El tener bordes quirúrgicos positivos también tiene un peor pronóstico. En una serie del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, en NY (31) la mediana de supervivencia fue 11.3 v 59.5 meses para bordes quirúrgicos positivos y negativos, respectivamente, ($p=0.02$) en el análisis multivariado.

Estas mismas series han descrito que el tener un grado histológico pobremente diferenciado confieren un peor pronóstico (25,26).

Existen varios estudios de terapia adyuvante para estos pts. Willet y cols (36) reportaron los resultados de radioterapia adyuvante a pts con alto riesgo (por invasión al páncreas, pobre diferenciación, afección ganglionar o márgenes positivos), doce pts recibieron radioterapia al lecho quirúrgico ((40 a 50.4 Gy) y 17 no lo recibieron, se observó una tendencia a mejoría en el control local pero no en la supervivencia.

En un estudio del EORTC (37), pts con cáncer de páncreas y de región periampular se aleatorizaron de forma estratificada, a observación versus radioterapia adyuvante (curso split, 40 Gy) seguida de 5FU por dos años. Noventa y tres pts tenía carcinoma periampular (incluyendo conducto biliar común distal, ampula de Vater y duodeno). En el grupo de tratamiento se aleatorizaron 44 y en el grupo de observación 49, incluyéndose únicamente 31 pts del grupo de tratamiento. De este grupo, el 54% (n=19) tenían lesiones T3, 40% (n=14) tenían ganglios positivos, 20% (n=19) tenían bordes quirúrgicos positivos y 28% (n=27) tenían grado pobremente diferenciado. La mediana de supervivencia fue similar en ambos grupos (40 v 40 meses).

El uso de quimioterapia adyuvante (Qt ady) también ha sido explorado. Barton y Copeland en un estudio fase II realizado en el MD Anderson Cancer Center (38), usaron esquemas que incluyeron 5FU en combinación con doxorubicina, carmustina, vincristina o mitomicina en 17 pts. Cuando se compararon con controles históricos no se observó alguna mejoría en la supervivencia. Otro estudio fase II, publicado por Splinter et al (39) no encontró alguna diferencia a 3 años de seguimiento en la

supervivencia libre de recaída local o global al utilizar quimioterapia adyuvante con FAM, al compararse con controles históricos.

Hasta el momento actual no existe un consenso de cual podría ser el mejor tratamiento adyuvante y si este aumenta la supervivencia en este grupo de pts.

En cuanto a la quimioterapia paliativa, esta ha sido poco evaluada en el CAV, se cree que su respuesta es similar a la de los pts con CD y en varios textos se recomiendan esquemas basados en 5FU sin considerarse tratamiento estándar y no existen estudios aleatorizados de quimioterapia y/o radioterapia comparados con máximo cuidado de apoyo.

Justificación,

El análisis de los resultados de diversos tratamientos en pts con CAV permitirá un mayor conocimiento de la enfermedad y estructurar mejores protocolos de tratamiento para nuestros pacientes.

Objetivos,

Principales

- I. Determinar las características demográficas y cuadro clínico de pacientes con esta neoplasia.
- II. Conocer la tasa de resecabilidad de estos tumores en nuestro medio.
- III. Conocer la supervivencia libre de enfermedad y global de los pacientes con CAV después de cirugía radical en nuestra Institución.
- IV. Investigar si el tratamiento adyuvante incrementa la supervivencia en este grupo de pacientes.
- V. Mostrar el resultado de la radioterapia y quimioterapia paliativas en este grupo de pacientes.

Secundarios

- I. Determinar las complicaciones quirúrgicas del tratamiento de los pacientes con CAV.
- II. Investigar si existen factores pronósticos que definan un grupo de buen pronóstico para supervivencia libre de enfermedad y global.

Material y métodos,

Se realizó una revisión retrospectiva en una cohorte de 86 pacientes (pts) tratados en forma consecutiva durante el periodo comprendido entre el 1° de Enero de 1978 y el 31 de Diciembre del 2001 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran. La hoja de captura incluyó características clínicas, patológicas, marcadores tumorales y tratamiento.

Pacientes

Solamente se incluyeron los pts tratados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran y con un diagnóstico histopatológico de CAV.

Se analizaron:

1. Características clínicas, específicamente edad y sexo.
2. Manifestaciones clínicas, es decir, ictericia, presencia de dolor abdominal, fiebre, pérdida de peso (definida como pérdida de por lo menos un 10% en los últimos tres meses), tumoración palpable al ingreso al Instituto, hepatomegalia, ascitis e historia de hemorragia de tubo digestivo (definida como presencia de melena).
3. Estadío, para lo cual se utilizó el TNM de la UICC (40).

4. Resecabilidad, definida como la resección completa de la enfermedad macroscópica.
5. Tipo de cirugía.
6. Morbilidad y mortalidad quirúrgica.
7. Supervivencia libre de enfermedad (SLE).
8. Supervivencia global (SG).
9. Factores pronósticos para SLE y SG.

Variables

Las variables tomadas en cuenta para investigar factores pronósticos fueron:

a) Clínicas:

Ictericia.

Dolor abdominal.

Fiebre.

Perdida de peso.

Tumor palpable.

Hepatomegalia.

Ascitis.

Hemorragia de tubo digestivo.

b) Patológicas:

Histología.

Tamaño del tumor.

Afección a ganglios linfáticos.

Grado de diferenciación.

Márgenes quirúrgicos positivos.

c) Marcadores tumorales:

CA19-9.

Antígeno carcinoembrionario (ACE).

Los aspectos de tratamiento a considerar incluyeron:

a) Quirúrgicos:

Tipo de cirugía.

Complicaciones perioperatorias (infecciosas, hemorrágicas, trombóticas, fístulas).

Mortalidad perioperatoria.

b) Adyuvante:

Radioterapia.

Quimioterapia.

Quimio-radioterapia.

c) Paliativo:

Quimioterapia.

Radioterapia

Cirugía.

Mejor cuidado de apoyo.

Método diagnóstico

El diagnóstico podía haberse realizado por panendoscopia o por análisis histopatológico de la pieza quirúrgica.

Marcadores tumorales

Se analizó CA19-9 y el ACE, los cuales se consideran normales en los siguientes rangos: CA19-9 de 0 a 35 y ACE de 0 a 5.

Estadio

Los pacientes para su análisis se clasificaron por TNM de la UICC, ver Tabla 3 (40).

Tratamiento quirúrgico

Para aquellos pacientes considerados candidatos a tratamiento quirúrgico con fines curativos se realizó una pancreatoduodenectomía (procedimiento tipo Whipple). Los que se consideraron irresecables se les realizó, cuando fue posible, una derivación biliodigestiva.

Complicaciones y morbilidad quirúrgicas

Se definieron como complicaciones quirúrgicas todos los eventos acontecidos durante el primer mes después de la realización de la cirugía. Para morbilidad quirúrgica se consideró cualquier evento que ocasionara la muerte y que estuviera relacionado con el procedimiento quirúrgico o que aconteciera durante el primer mes después de la realización de la cirugía.

Tratamiento adyuvante

Como los pacientes fueron tratados en un período de 24 años hubo algunos de ellos recibieron tratamiento adyuvante y este tuvo muchas variaciones en los diferentes años de tratamiento:

Puntos finales

Se consideraron como puntos finales primarios: muerte por cualquier causa o fin de seguimiento (31 de diciembre del 2001), puntos secundarios a analizar fueron: progresión de la enfermedad y recaída.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva para las variables demográficas y clínicas, para análisis de SLE y SG se realizó curvas de Kaplan-Meier y regresión de Cox para variables independientes. Se utilizó el programa SPSS versión 10.0.

Resultados,

Característica generales

Se trataron un total de 86 pacientes, 45 eran mujeres (52.3%) y 41 eran hombres (47.7%), la mediana de edad fue 57 años con un rango de 20 a 94 años. El diagnóstico de la neoplasia se realizó por biopsia percutánea de metástasis en 1 pt (1.2%), por cirugía en 28 pts (32.6%) y por panendoscopia en 57 pts (66.3%).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron ictericia 84.9%, pérdida de peso 69.8%, dolor abdominal 61.6%, fiebre 44.2%, hepatomegalia 19.6%, hemorragia de tubo digestivo alto 18.6% y masa palpable 18.6%.

Del total de pacientes, a cuatro pts (4.65%) se les realizó solamente resección local, a 64 pts se les consideró candidatos a tratamiento quirúrgico de tipo Whipple (79.7%), pudiéndose realizar solamente en 51 pts (resecabilidad del 59.3%). A los 13 pts restantes se les realizó cirugía paliativa, a 6 pts (6.97%) una derivación tipo biliodigestiva y a 7 pts (8.13%) se realizó laparotomía exploradora y biopsia. Dieciocho pts (20.9%) no fueron considerados inicialmente candidatos a cirugía, 5 por edad y situaciones comorbidas asociadas y 13 por tener enfermedad metastásica al diagnóstico.

El tipo histológico fue adenocarcinoma en 80 pts (93%) y neuroendocrino en 6 (7%). La permeación vascular solamente se encontró presente en 2 (5.9%) de 11 pts evaluables (21.6%) y la permeación linfática en 5 (9.8%) de 12 pts evaluables (23.5%); el resto de las características demográficas y clínicas están en el Tabla 4.

Pacientes tratados con ampulectomía

Dentro del grupo inicial (86 pts), un grupo de 4 pts (4.6%) fueron sometidos a ampulectomía, decisión determinada por ser pacientes con un alto riesgo quirúrgico o enfermedad localizada, generando un grupo pequeño y muy heterógeno, la mediana de supervivencia de estos pts fue de 32.9 meses. Tres pacientes han muerto, dos por enfermedad y uno por otras causas y sólo uno se encuentra vivo sin enfermedad a los 16.9 meses de seguimiento.

Pacientes operados con cirugía tipo Whipple

De los 51 pts operados 27 era mujeres (52.9%), la mediana de edad fue de 56 años con rangos de 26 a 94 años. El diagnóstico de la neoplasia se realizó por panendoscopia en 22 pts (43.1%) y por cirugía en 29 pts (56.9%). El tipo histológico fue adenocarcinoma en 50 pts (98%) y neuroendocrino en 1 pt (2%). Las complicaciones quirúrgicas se presentaron en 26 pts (51%) siendo las más frecuentes: infecciones (27.5%), dehiscencia de la herida quirúrgica (11.8%), hemorragia (5.9%), fístulas (3.9%) y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica grave sin infección (2%). La mortalidad fue del 15.7% (8 pts). La causa de muerte en cinco fue por choque séptico, en dos por causa cardíaca y en uno por choque hipovolémico.

La supervivencia libre de enfermedad y global de los pacientes operados de Whipple a 1,2 y 5 años fue del 43%, 43%, 41% y 49%, 43%, 41%, respectivamente (ver figuras 1 y 2).

Tratamiento adyuvante

De los 51 pacientes operados, 16 (31.3%) recibieron tratamiento adyuvante (8 radioterapia, 3 quimio-radioterapia y 5 quimioterapia). La radioterapia, consistió en un esquema con fraccionamiento habitual (2 Gy/fracción, una fracción por día, cinco días por semana) recibiendo de 20 a 23 fracciones, para un total de 40 a 46 Gy. Todos los pts recibieron tratamiento con quimioterapia durante la radioterapia con el objeto de radiosensibilizar a las células neoplásicas a base de 5FU 500 mg DT (8 pts) o gemcitabina 200 mg DT (3 pts) por semana aplicándose el primer día de la semana de la radioterapia.

El esquema de quimioterapia adyuvante fue a base de FAM [5FU 500 mg/m², doxorubicina 50 mg/m² y mitomicina C 10 mg/m² (máximo 15 mg)] aplicándose cada seis semanas, por diferentes causas, algunos pacientes recibieron tratamiento con una o dos drogas del mismo esquema. Los ciclos totales fueron seis.

La quimio-radioterapia consistió en la aplicación de radioterapia con las características anteriormente descritas y al terminar, continuaron con 5FU 425 mg/m² d1 cada semana por seis meses.

Las indicaciones de tratamiento adyuvante fueron ganglios positivos en 11 ocasiones, pobre grado de diferenciación en 4 ocasiones, lesión T3 o 4 en 8 ocasiones y bordes quirúrgicos positivos en 3 ocasiones. Cabe destacar que, en algún paciente pudo existir más de una indicación. La mediana de supervivencia fue 14 meses en los pts que recibieron tratamiento adyuvante y de 16.7 meses en para los pts sin tratamiento adyuvante (p=0.26). En el análisis univariado (por log rank) se encontró que el haber recibido algún tipo de tratamiento adyuvante confería un riesgo incrementado

riesgo de muerte (RM), para quimioterapia fue de 1.69 (IC 95% 1.33-2.15) $p < 0.001$, para radioterapia fue un RM de 1.66 (IC 95% 1.32-2.09) $p < 0.001$, y para quimio-radioterapia un RM de 1.60 (IC 95% 1.32-2.09) $p < 0.001$; sin embargo, en el análisis multivariado esto, no fue consistente (Tabla 5 y 6).

Factores pronósticos en enfermedad reseca

Al realizar el análisis por log rank de todas las variables consideradas en el estudio, se encontró como factor pronóstico desfavorables para SLE un tumor T3 o T4 ($p < 0.001$), grado pobremente diferenciado ($p < 0.001$), bordes quirúrgicos positivos ($p < 0.001$), morbilidad quirúrgica ($p = 0.022$), la utilización de radioterapia ($p < 0.001$), de quimio-radioterapia ($p < 0.001$) o de quimioterapia ($p < 0.001$), en el análisis multivariado ninguna de estas variables resultó significativa (ver Tabla 7).

Para SG los factores pronósticos desfavorables fueron: ganglios positivos ($p < 0.001$), márgenes quirúrgicos positivos ($p < 0.001$), grado tumoral pobremente diferenciado ($p < 0.001$), morbilidad quirúrgica ($p = 0.04$) y tumor T3 o T4 ($p < 0.001$), tratamiento adyuvante con quimioterapia ($p < 0.001$), tratamiento adyuvante con radioterapia ($p < 0.001$), tratamiento adyuvante con quimio-radioterapia ($p < 0.001$), ver Tabla 8. El análisis multivariado no demostró ninguna significancia.

Tratamiento paliativo

Este es un grupo heterógeno de pts. Incluye: 13 pts que ingresaron a cirugía y no se les realizó Whipple (10 con enfermedad localmente avanzada y 3 con enfermedad metastásica), 5 pts que al inicio se consideraron no operables por edad o

situaciones comorbilidad y 13 pts con enfermedad metastásica que solamente se les tomó biopsia para integrar el diagnóstico.

De los 13 pts que en el momento quirúrgico se consideraron inoperables, a 6 pts (46.2%) se les realizó una derivación biliodigestiva y a 7 pts (46.2%) sólo biopsia.

Cuando se analiza la derivación biliodigestiva como tratamiento paliativo, la realización de la misma incrementó la supervivencia (mediana de 5.7 meses) versus aquellos en que no se realizó (mediana de 1.3 meses), lo cual demostró una tendencia ($p=0.068$).

De los 10 pts que tuvieron una enfermedad localmente avanzada, a 3 se les brindó tratamiento a base de radioterapia, la mediana de supervivencia fue de 325 días versus 44 días de los que no recibieron radioterapia ($p=0.019$).

De los cinco pacientes que por su edad y/o situaciones comorbidas se consideraron inoperables, aún cuando por estudios diagnósticos se les consideró que se encontraban con enfermedad localizada, uno recibió quimioterapia y murió a los 8 meses por enfermedad, otro recibió radioterapia y a los 35 meses del tratamiento se encuentra vivo con enfermedad, los tres restantes no se consideraron aptos para recibir algún tratamiento y fallecieron por enfermedad a los 3, 8 y 25 meses.

Un total de 6 pts se consideraron para quimioterapia paliativa a base de FAM (un pte por considerarse que no estaba en condiciones de operarse, otro por enfermedad metastásica al diagnóstico y cuatro cuando recayeron después de cirugía de tipo Whipple). Los criterios para la aplicación de quimioterapia fueron Karnofsky igual o mayor de 60% y variables de laboratorio que lo permitieran, principalmente bilirrubinas < 3 mg/dL. Este grupo de pts recibió una mediana de 3 ciclos, con una respuesta

global de cero, un pt presentó enfermedad estable la cual persistió por seis meses y solamente se observó una toxicidad grado III-IV (hepática).

Factores pronósticos en enfermedad localmente avanzada o metastásica.

En el análisis univariado (log rank) se encontró los siguientes factores de buen pronóstico para enfermedad metastásica: sexo femenino [Riesgo de muerte (RM) 0.365 (IC al 95% 0.15-0.886), $p=0.026$], y el haber recibido radioterapia [RM 0.187 (IC 0.041-0.856), $p=0.031$] o quimioterapia [RM 0.212 (0.047-0.946), $p=0.042$]. En el análisis multivariado, solamente persistió como factor pronóstico el sexo femenino [RM 0.294 (0.111-0.783), $p=0.014$] y el haber recibido radioterapia [RM 0.148 (0.03-0.724), $p=0.018$].

Discusión,

Durante los últimos años, el progreso en las técnicas quirúrgicas y el cuidado postoperatorio de los pts tratados con resección radical del CAV han generado un aumento en la supervivencia. En la última década, los informes de supervivencia han oscilado entre 20 a 61% a 5 años, con un promedio de 35% (ver Tabla 1). Además se sabe que, los pts con CAV tienen un mejor pronóstico que las neoplasias malignas de páncreas (22-33).

La supervivencia global a 5 años en nuestros pacientes fue del 41%, la cual es muy similar a lo descrito por otros grupos (22-33).

En nuestra serie, las complicaciones quirúrgicas se presentaron en 26 pts (51%) siendo la más frecuente: infecciones en el 27.5%, dehiscencia de la herida quirúrgica en 11.8%, hemorragia en el 5.9%, fístulas en el 3.9% y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica grave sin infección en el 2%. En la literatura se ha descrito un promedio del 46% en complicaciones, siendo las infecciosas las más frecuente 26%, seguido de dehiscencia de anastomosis en el 17% y posteriormente de hemorragias en el 8% (6).

La mortalidad quirúrgica fue del 15.7% la cual es la más alta descrita previamente (ver Tabla 1) (22-33), debido principalmente a que nuestro reporte incluye 24 años de evaluación, donde las técnicas quirúrgicas y el apoyo anestésico, se han ido modificando en el transcurrir del tiempo y además, el INCMNSZ es un hospital-escuela, lo cual genera una curva de aprendizaje que pudo haber motivado esta mortalidad.

Las características desfavorables descritas en la literatura (invasión linfovascular, afección a ganglios linfáticos, grado histológico pobremente diferenciado y bordes quirúrgicos positivos) generan un pronóstico más deletéreo (22-33). En nuestros pts en cuanto a SLE, en el análisis multivariado, se encontró que aquellos que tenían invasión al páncreas, grado pobremente diferenciado, bordes quirúrgicos positivos, morbilidad perioperatoria, tenían más riesgo de recaer (riesgos relativos de 1.35 a 2.65), mientras que para supervivencia global la presencia de invasión al páncreas, metástasis a ganglios linfáticos regionales, bordes quirúrgicos positivos, grado pobremente diferenciado y morbilidad perioperatoria, les confería un peor pronóstico con RM que se encontraban entre 1.47 y 2.54 (es decir, desde un 47% hasta un 154% más de morir por la enfermedad).

Solamente un estudio (25) ha mostrado que la invasión linfovascular confiere peor pronóstico, con una mediana de supervivencia de 20.4 meses versus 39.6 para pts sin evidencia de invasión linfovascular ($p=0.005$). En nuestro estudio esta evaluación no fue posible realizarla, pues solamente se reportó permeación vascular en el 21.6% de los pts y permeación linfática en el 23.5%.

Varias series han confirmado que la afección a ganglios linfáticos genera un pobre pronóstico (ver Tabla 2), con supervivencias que oscilan entre el 0 y el 50% (22-33). Incluso, la serie de la clínica Mayo (25), mostró que el tener un solo ganglio positivo determinaba un pobre pronóstico (lo cual sugiere que la presencia y no el número de ganglios linfáticos es la que determina el pronóstico). También en nuestros pacientes, el tener metástasis a ganglios linfáticos confirió un pobre pronóstico con un RM de 1.58 ($p<0.001$).

En una serie retrospectiva del Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York (26), se demostró que la presencia de márgenes positivos generaba un pobre pronóstico. Esto también se observó en nuestra serie donde el riesgo de muerte fue 1.47 ($p < 0.001$). Otros grupos han confirmado lo anterior (25,41).

Existen estudios aislados que analizan la utilidad de adyuvancia en este grupo de pts. Willet et al (36) fueron los primeros en reportar la utilización de radioterapia adyuvante (rt ady) en pts con tumores de alto riesgo (invasión al páncreas, grado pobremente diferenciado, afección a ganglios linfáticos y bordes quirúrgicos positivos), 12 pts recibieron rt ady con sensibilización con 5FU (rt 40 a 50.4 Gy). Cuando se comparó con un grupo de 17 pts que solamente fueron operados, se encontró una tendencia a un mejor control local pero no mejoría en la supervivencia global.

El estudio de la EORTC (37), aleatorizó a pts con CP y de la región periampular a observación versus rt ady (40 Gy en curso split) y 5FU después de cirugía. Cuarenta y cuatro pts con cáncer periampular (incluyendo conductos biliares, ampula de Vater y duodeno) fueron aleatorizados a recibir Rt ady, de estos sólo 14 tenían ganglios positivos (no se describen otros datos de mal pronóstico y únicamente 31 de los 44 pudieron ser aleatorizados). La mediana de supervivencia (40 v 40 meses), la supervivencia proyectada a 2 años (70 v 51%) y a 5 años (38 v 36%) no mostraron diferencias significativas.

La quimioterapia adyuvante (qt ady) fue utilizada por Barton y Copeland en el MD Anderson Cancer Center (38), 17 pts usaron esquemas que incluyeron 5FU en combinación con doxorubicina, carmustina, vincristina o mitomicina, sin mejoría en la supervivencia. Un trabajo publicado por Splinter et al (39) no encontró alguna diferencia

a 3 años de seguimiento tanto en la supervivencia libre de recaída local como la supervivencia global al utilizar qt ady con FAM.

En nuestro estudio la utilización de alguna modalidad de tratamiento adyuvante en 16 pts (8 radioterapia, 3 quimio-radioterapia y 5 quimioterapia) no demostró una mejoría en la supervivencia cuando se comparó con 35 pts solamente operados (mediana de supervivencia de 14 v 16.7 meses, $p=0.26$). El hecho de que la supervivencia en este grupo de pobre pronóstico haya sido igual que al grupo de bajo riesgo plantea la posibilidad de que el tratamiento adyuvante puede ser útil.

La utilización de cirugía paliativa del tipo derivación biliodigestiva no había sido evaluada previamente y en nuestros pts se encontró que mejora la supervivencia con una mediana de 5.7 versus 1.3 meses ($p=0.068$), sin olvidar que la comparación se realizó en grupos no similares, pues podría haber influido en la realización de la misma características clínicas favorables en el grupo de pts con derivación biliodigestiva.

A un pequeño número de los 10 pts con enfermedad localmente avanzada (3 pts, 30%) se les ofreció tratamiento en base a radioterapia paliativa, lo cual, aumentó su mediana de supervivencia a 325 días (versus 44 días para los que no la recibieron) con $p=0.019$, situación que deberá investigarse en un ensayo clínico más grande.

La quimioterapia paliativa ha sido poco evaluada, y por tanto los únicos datos existentes consideran que la respuesta podría ser similar a la de los pts con CD y en varios textos se recomiendan esquemas con 5FU, sin embargo, en nuestro número reducido de pts (6) la respuesta global fue de cero con una toxicidad grado III-IV del 20% y con enfermedad estable en el mismo paciente, la cual se mantuvo por 6 meses.

Conclusiones,

Los resultados de 86 pts consecutivos tratados en una sola institución demostraron que la cirugía es el principal tratamiento en pts con CAV, con una morbilidad del 51% y una mortalidad del 15.7%, una SLE a 12 meses del 43% y una SG del 49%. El tratamiento adyuvante en pts del pobre pronóstico permitió una supervivencia similar al grupo de pts de buen pronóstico y que el esquema de qt tipo FAM no confiere beneficio en tratamiento paliativo de los pts.

Bibliografía,

1. Avisse C, Flament JB, Delattre JF. Surgical and embryology, ampulla de Vater, Surg Clin of NA, 2000;80 :201.
2. Beger HG, Treitshcke F, Gqnsquge F et al: Tumor of qmpullq de Vater. Arch Surg 1999;134:526.
3. Yamaguchi K, Enjoji M: Carcinoma of the ampulla de Vater: A clinocopathologic study and pathologic staging of 109 cases of carcinoma and 5 cases of adenoma. Cancer 1987;59:506.
4. Knox RA, Kingston RD: Cancer of the ampulla of Vater. Br J Surg 1986;73:72.
5. Chareton B, Coiffic J, Landen S, et al: Diagnosis and therapy of ampullary tumors. World J Surg 1996;20:707.
6. Sarmiento JM, Nagorney DM, Sarr MG, et al: Periampullary cancers, are differences? Surg Clin NA 2001;81:3.
7. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, el al: Six hundred fifty consecutive pancreatoduodenectomies in th 1990s: Pathology, complications, and outcomes. Ann Surg 1997;226:248.
8. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, Departamento General de Epidemiología, Secretaria de Salubridad y Asistencia, México, 1998.
9. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, Departamento General de Epidemiología, Secretaria de Salubridad y Asistencia, México, 1999.

10. Androulakis J, Colborn GL, Skandalakis PN, et al: Embriologic and anatomic of duodenal surgery. *Surg Clin North Am* 2000;80:171.
11. Marchal G, Hureau J: Les tumeurs oddiennes. Rapport de l'A.F.C. Paris, Masson, 1978.
12. Palpamitiades M, Rettori R: Architecture musculaire de la jction choledoco-pancreatico-duodenale. *Acta Anat* 1957;30:575.
13. Schwzglyer RA, Boyden EA: The development of the pars intestinalis of the common bile duct in the human foetus, with special reference to the origin of the ampulla of Vater and the sphincter of Oddi. *Anat Rec* 1937;67:441.
14. Rettori R: Etude morphologique du systeme musculaire de la jction choledoco-pancreatico-duodenale et bases anatomiques de la section du sphincter d'Oddi. *Presse Med* 1956;64:1208.
15. Barraya L, Pujol-Soler R, Yvergneaux P: Anatomique milimetrique. *La Presse Med* 1971;79:2527.
16. Richelme H, Bourgeon A, Ferrari , et al: Bases anatomiques de la sphincterotomie oddienne. *Anat Clin* 1978;1:177.
17. Adda G, Hannoun L, Loygue J: Development of the human pancreas: Variations and pathology. A tentative classification. *Anatomica Clinica* 1984;5:275.
18. Kubo H, Chijiwa Y, AkahoshiK et al: Preoperative staging of ampullary tumors by endoscopic ultrasound. *Br J Radiol* 199;72:433-7.
19. Halsted WS. Contribution to the surgery of the bile passages, especially of the common bile-duct. *Johns Hopkins Hospital Bulletin* 1900;xi:1-11.

20. Rattner DW, Fernandez-del Castillo C, Brugge WR et al: Defining the criteria for local resection of ampullary neoplasms. Arch Surg 1996;131:366-71.
21. Beger HG, Treischke F, Gansauge F et al: Tumor of the ampulla of Vater, experience with local or radical resection in 171 consecutively treated patients. Arch Surg 1991;134:526-32
22. Tarazi RY, Hermann RE, Vogt DP et al: Results of surgical treatment of periampullary tumors: a thirty-five-year experience. Surgery 1986;100:716-23.
23. Neoptolemos JP, Talbot IC, Carl-Locke DL et al: Treatment and outcome in 52 consecutive cases of ampullary carcinoma. Br J Surg 1987;74:975-61.
24. Shutze WP, Sack J, Aldrete JS. Long term follow up of 24 patients undergoing radical resection for ampullary carcinoma. 1953-1988. Cancer 1990;66:1717-20.
25. Monson JRT, Donohue JH, McEntee GP et al: Radical resection for carcinoma of the ampulla of Vater. Arch Surg 1991;126:353-7.
26. Sperti C, Pasquali C, Picoli A et al: Radical resection for ampullary carcinoma: long term results. Br J Surg 1994;81:668-71.
27. El-Ghazzawy AG, Wade TP, Virgo KS et al: Recent experience with cancer of the ampulla of aer nnational hospital group. Am Surg 1995;61:607-11.
28. Allema JH, Reinders ME, van Gulik TM et al: Results of pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinoma and analysis of prognostic factors for survival. Surgery 1995;117:247-53.

29. Klempnauer J, Ridder GJ, Pichlmayr R. Prognostic factors after resection of ampullary carcinoma: multivariate survival analysis in comparison with ductal cancer of the pancreatic head. *Br J Surg* 1995;82:1686-91.
30. Talamini MA, Moesinger RC, Pitt HA et al: Adenocarcinoma of the ampulla de Vater. A 28 year experience. *Ann Surg* 1997;225:590—9.
31. Howe JR, Klimstra DS, Moccia RD et al: Factors predictive of survival in ampullary carcinoma. *Ann Surg* 1998;228:87-94.
32. Shirai Y, Ohtani T, Tsukada K et al: Patterns of lymphatic spread of carcinoma of the ampulla of Vater. *Br J Surg* 1997;84:1012-16.
33. Kayahara M, Nagakawa T, Ohta T et al: Surgical strategy for carcinoma of the papilla of Vater on the basis of lymphatic spread and mode of recurrence. *Surgery* 1997;121:611-7.
34. Abbruzzese JL. Cancer of the Pancreas in De Vita 6th ed:1130.
35. Andersen HB, Baden H, Brahe NE, et al: Pancreatoduodenectomy for periampullary adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 1994;179:545.
36. Willet CG, Warshaw AL, Convery K et al: Patterns of failure after pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176:33-8.
37. Klinkenbijn JH, Jeekel J, Sahmoud T et al: Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region. *Ann Surg* 1999;230:776-84.
38. Barton RM, Copeland EM. Carcinoma of the ampulla of Vater. *Surg Gynecol Obstet* 1983;156:297-301.

39. Splinter TAW, Obertop K, Kok TC et al: Adjuvant chemotherapy after resection of adenocarcinoma of the periampullary region and the head of the pancreas: a non-randomized pilot study. J Cancer Res Clin Oncol 1989;115:200-2 (abstr).
40. International Union Against Cancer" TNM, 5th edition, 1997.
41. Mehta VK, Fisher GA, Ford J et al: Adjuvant chemoradiotherapy for unfavorable carcinoma of th ampulla of Vater. Arch Surg 2001;136:65-9.

ESTA COPIA SALE
DE LA BIBLIOTECA

Tabla 1. Resultados de pancreaticoduodenectomía en CAV

Institución	Ref	Años de est	Pts		Mort %	SG% 5@
			Total	Resec		
Clínica Cleveland, EEUU	22	1950-1984	59	59	8	37
Leicester Royal Infirmary, Ing	23	1972-1984	52	24	13	56
Univ de Alabama, EEUU	24	1953-1988	24	24	13	61
Clínica Mayo, EEUU	25	1965-1989	104	104	5.7	34
Hosp Montebelluna, Italia	26	1971-1990	36	31	3	56
Hosp de Veteranos, EEUU	27	1971-1993	123	64	14	20
Centro Médico Acad, Holanda	28	1984-1992	67	62	6	50
Hosp de Hanover, Alemania	29	1971-1993	87	85	9	38
Johns Hopkins, EEUU	30	1969-1996	120	106	4	38
MSKCC, EEUU	31	1983-1995	123	101	5	44

Tabla 2. Supervivencia a 5 años en pacientes con CAV después de Whipple de acuerdo al estado ganglionar

Institución	Ref	Supervivencia a 5 años % (n)		p
		G negativos	G positivos	
Univ de Alabama, EEUU	24	78 (19)	50 (5)	NS
Clínica Mayo, EEUU	25	43 (53)	16 (50)	.001
Hosp Montebelluna, Italia	26	64 (22)	0 (9)	.36
Centro Médico Acad, Holanda	28	59 (32)	41 (35)	.05
Univ de Niigata, Japón	32	81 (27)	41 (18)	<.01
Johns Hopkins, EEUU	30	43 (53)	31 (50)	.05
Hosp de Kanazawa, Japón	33	74 (21)	31 (15)	<.05
MSKCC, EEUU	31	55 (55)	30 (46)	.04

Tabla 3. TNM

Tx	El tumor no puede ser localizado.	Est 0	Tis	N0	M0
T0	No evidencia de tumor primario				
Tis	Carcinoma in situ	EstI	T1	N0	M0
T1	Tumor limitado al amp de Vater o esf Oddi				
T2	Tumor que invade a la pared duodenal	EstII	T2 T3	N0 N0	M0 M0
T3	Invade 2 o <cm al páncreas				
T4	Invade >2 cm al páncreas				
Nx	Ganglios no pueden ser localizados	EstIII	T1 T2 T3	N1 N1 N1	M0 M0 M0
N0	Ganglios negativos				
N1	Ganglios regionales positivos				
Mx	No se puede documentar metástasis	EstIV	T4 cualq T	N1 cualq N	M0 M1
M0	No metástasis distantes				
M1	Metástasis distantes				

Tabla 4, Características demográficas y clínicas

		n	porcentaje
Ictericia	No	12	14
	Si	73	84.9
Dolor abdominal	No	32	37.2
	Si	53	61.6
Fiebre	No	47	54.7
	Si	38	44.2
Perdida de peso	No	23	26.7
	Si	60	69.8
Tumor palpable	No	69	80.2
	Si	16	18.6
Hepatomegalia	No	68	79.1
	Si	17	19.8
Ascitis	No	82	95.3
	Si	3	3.5
HTDA	No	69	80.2
	Si	16	18.6
Tipo histológico			
Adenocarcinoma		80	93
Neuroendocrino		6	7
Grado			
	Gx	10	11.6
	G1	24	27.9
	G2	31	36
	G3	19	22.1
	G4	2	2.3
UICC			
	EstI	6	7
	EstII	28	32.6
	EstIII	22	25.6
	EstIV	30	34.9
Tipo de cirugía			
	Resección local	4	4.6
	Qx radical: Whipple(79.7% resec)	51	59.3
	Qx radical no realizada (paliativa)	13	15.1
	No operados	18	20.9
BQx			
	No	47	54.7
	Si	5	5.8
	No evaluables	34	39.5

**Tabla 5, Factores pronóstico para Supervivencia
Libre de Enfermedad
Análisis Univariado y Multivariado
Pacientes POP Whipple**

	Univariado			Multivariado		
	RR	IC 95%	p	RR	IC 95%	p
Borde quirúrgico positivo	1.35	(1.20-1.52)	<0.001	1.19	(.85-1.68)	.42
T3 o T4	1.47	(1.27-1.70)	<0.001	1.06	(.35-3.18)	.91
Ganglios positivo	1.12	(.99-1.27)	0.063			
Grado pobremente diferenciado	1.40	(1.23-1.60)	<0.001	.95	(.74-1.20)	.68
Morbilidad quirúrgica	2.65	(1.15-6.10)	0/022	1.54	(.53-4.46)	.42
Quimioterapia	1.52	(1.30-1.78)	<0.001	1.57	(.41-5.91)	.5
Quimio-radioterapia	1.45	(1.26-1.67)	<0.001	.58	(.13-2.63)	.48
Radioterapia	1.51	(1.29-1.77)	<0.001	1.42	(.43-4.68)	.55

**Tabla 6, Análisis Univariado y Multivariado de
Riesgo de Muerte pts POP Whipple**

	Univariado			Multivariado		
	RM	IC 95%	p	RM	IC 95%	p
Borde quirúrgico positivo	1.47	(1.27-1.70)	<0.001	1.28	(.80-2.03)	.29
T3 o T4	1.62	(1.33-2.15)	<0.001	1.54	(.44-5.33)	.49
Ganglios positivo	1.58	(1.29-1.94)	<0.001	.96	(.82-1.12)	.65
Grado pobremente diferenciado	1.47	(1.24-1.73)	<0.001	.99	(.78-1.26)	.96
Morbilidad quirúrgica	2.54	(1.04-6.19)	0/04	.94	(.23-3.74)	.93
Quimioterapia	1.69	(1.33-2.15)	<0.001	2.23	(.45-10.9)	.32
Quimio-radioterapia	1.60	(1.28-1.99)	<0.001	.98	(.08-11.9)	.99
Radioterapia	1.66	(1.32-2.09)	<0.001	.57	(.09-3.55)	.55

Figura 1, Supervivencia libre de enfermedad del grupo pop de Whipple

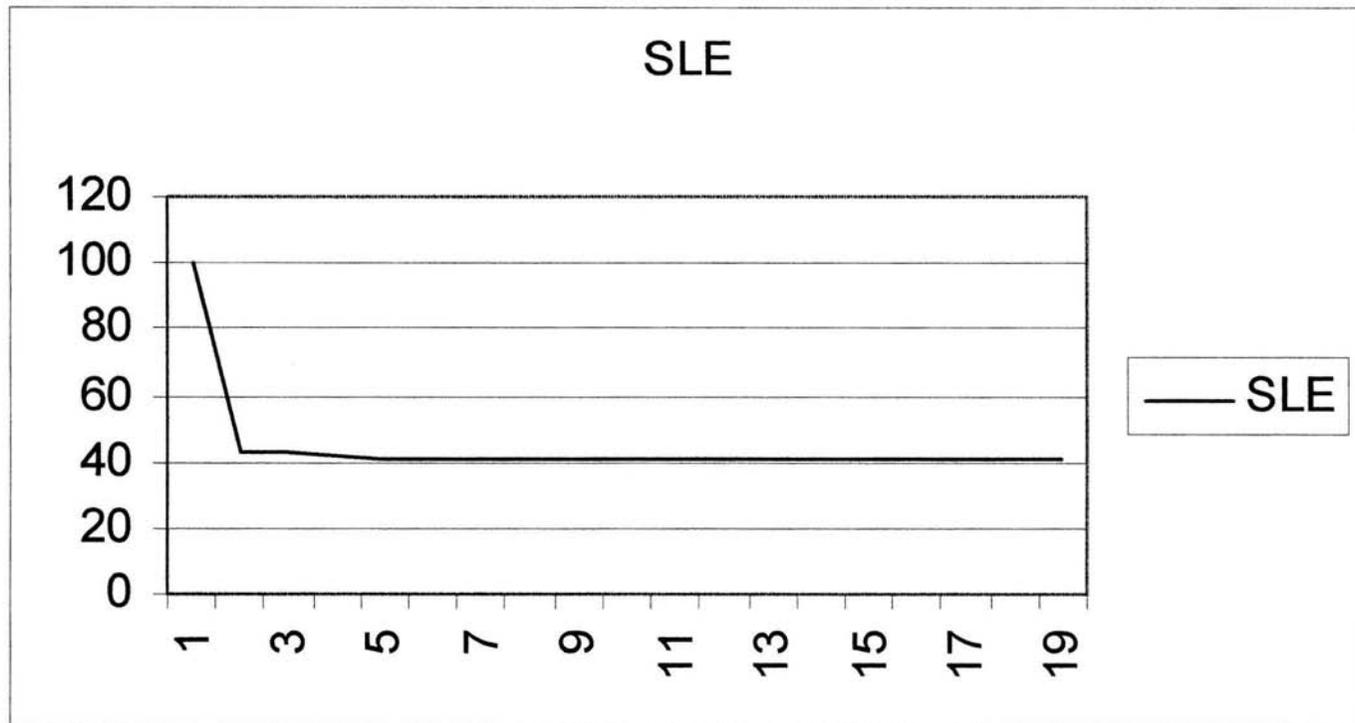


Figura 2, Supervivencia global del grupo pop de Whipple

