



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA



**FACTORES ASOCIADOS A DIFERENCIAS EN SUPERVIVENCIA
GLOBAL EN PACIENTES CON ADENOCARCINOMA DE ÁMPULA
DE VÁTER EN LA EXPERIENCIA DE LA UMAE HOSPITAL DE
ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI**

**Tesis de posgrado en opción al Diploma de Especialidad en
Oncología Médica**

Presenta:

M.C. Yair Benjamín Baas Cabrera

Hospital de Oncología CMN Siglo XXI

Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, CP 06720, Cd de México.

Asesor clínico:

Dr. Abdel Karim Dip Borunda.

Médico adscrito del servicio de Oncología Médica

Hospital de Oncología Siglo XXI

Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, CP 06720, Cd de México.

Asesor metodológico:

Dr. Marcos Gutiérrez de la Barrera

Jefe de la División de Investigación del Hospital de Oncología CMN Siglo XXI.

Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, CP 06720, Cd de México.

Ciudad de México, 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

MEXICO

Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3602** con número de registro **17 CI 09 015 057** ante COFEPRIS.
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **27/02/2018**

DR. MARCOS GUTIÉRREZ DE LA BARRERA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

FACTORES ASOCIADOS A DIFERENCIAS EN SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PACIENTES CON ADENOCARCINOMA DE ÁMPULA DE VÁTER EN LA EXPERIENCIA DE LA UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2018-3602-5

ATENTAMENTE


DR. (A) PEDRO MARIO ESCUDERO DE LOS RÍOS

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3602

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
MARCO TEÓRICO.....	7
ANTECEDENTES.....	7
JUSTIFICACIÓN.....	29
HIPÓTESIS.....	31
OBJETIVOS	32
GENERAL.....	32
ESPECÍFICOS.....	32
MATERIAL Y MÉTODO.....	33
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	33
UNIVERSO.....	33
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	33
UNIDADES DE OBSERVACIÓN.....	33
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.....	34
DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA.....	35
MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	45
ANÁLISIS DE RESULTADOS	45
RESULTADOS	47
DISCUSIÓN	62
LIMITANTES Y SUGERENCIAS	69
CONSLUSIONES	70
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	71
ANEXO. Formato de concentración de datos.....	74

Introducción.

El cáncer de ampulla de Váter es una neoplasia que se considera tiene mejor pronóstico que aquellos de la vía biliar distal y páncreas, con tasas de sobrevida hasta de un 45% a 5 años. Se ha descrito que la variante histológica es un factor a tomar en cuenta respecto al tratamiento y seguimiento de estos pacientes, siendo las dos principales, intestinal y pancreaticobiliar aunque con información contradictoria en lo encontrado en diversos estudios sobre este tema.

No tenemos información en cuanto a la sobrevida de los pacientes con adenocarcinoma de ampulla de Váter en relación con subtipos histológicos y aspectos pronósticos relevantes en nuestro país; además que tomando en cuenta que el hospital de Oncología del Centro Médico Siglo XXI es una unidad de referencia nacional, pudimos reunir una muestra considerable para aportar más información al respecto dado que la información existente es discordante en sus resultados.

El objetivo general fue determinar la sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida libre de progresión de los pacientes con adenocarcinoma de ampulla de Váter y los factores asociados a su variación, en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS de enero 2008 a enero 2017.

Se tomaron en cuenta a todos los pacientes con diagnóstico histológico de adenocarcinoma de ampulla de Váter atendidos en la unidad hospitalaria mencionada con el fin de concertar los datos requeridos en un formato específico de recolección de datos, integración de la información en una base de datos electrónica codificada para evaluación de todas las variables consideradas, análisis de sobrevida con curvas de Kaplan Meier y confirmación y comparación de las variables consideradas como factores pronósticos en nuestra población en relación a lo reportado internacionalmente

De los resultados obtenidos se logró cumplir con el objetivo general y uno de los puntos en controversia es el aspecto del subtipo histológico en esta neoplasia y su papel como factor pronóstico, lo cual dio un resultado negativo en la presente investigación, además que, de las demás variables consideradas pronósticas, no todas tuvieron significancia en nuestra población.

La información obtenida de esta investigación arroja información valiosa, y da la pauta al perfil epidemiológico de esta neoplasia en la población mexicana, puesto que el último estudio realizado que incluyó a México es del año 2009. Con lo obtenido podemos brindar más información que complementa el acervo internacional puesto que se trata de una neoplasia poco frecuente y además no todo lo reportado en los estudios previos coincide con nuestra población.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El adenocarcinoma del ámpula de Váter forma parte de los tumores del tracto biliar, junto con el colangiocarcinoma y tumores periampulares. Pese a las características clínicas (sitio de aparición, afección y cuadro clínico) histológicamente muestran características diferentes, lo cual tiende a impactar de forma significativa en el tratamiento. El hecho de ser diagnosticado en etapas avanzadas se asocia a pronóstico pobre a corto plazo con múltiples complicaciones durante el curso de la enfermedad.

Específicamente, el cáncer de ámpula de Váter es una enfermedad infrecuente, con incidencia menor a 1 caso por 100,000 habitantes, apreciando diferencias étnicas, siendo hispanos y asiáticos aquellos con mayor incidencia. En general se considera que tiene mejor pronóstico que aquellos de la vía biliar distal y páncreas, con tasas de sobrevida hasta de un 45% a 5 años.

En nuestro país, el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS es una unidad de referencia importante para pacientes con esta patología teniendo un volumen considerable, sin contar con estudios actuales en población mexicana sobre sobrevida en esta neoplasia, siendo que en el caso de ámpula de Váter y de acuerdo a la serie del Albores Saavedra del 2009 que incluyó más de 5,000 pacientes, se describe que la variante histológica es un factor a tomar en cuenta respecto al tratamiento y seguimiento de estos pacientes aunque no en todos los casos se determina la variante específica que presenta, siendo las dos principales, intestinal y pancreaticobiliar y en los diferentes estudios realizados y la mayoría retrospectivos y de cohortes pequeñas, se encuentra información discordante, aunque en la mayoría reportando mejor sobrevida en el subtipo intestinal pero no en todas las series se alcanza significancia estadística en estas diferencias.

Además del subtipo histológico, que puede tener impacto en sobrevida de acuerdo a lo publicado hasta el momento actual, es de importancia reconocer los otros factores que pueden influir en la supervivencia, aquellos que debemos tomar en consideración desde el diagnóstico y que se les puede dar seguimiento para evaluar incluso el riesgo de recurrencia cuando se trata de casos en etapas no metastásicas o que podrían influir en el tratamiento inicial o posterior a una cirugía cuando ésta pudo realizarse o que pueden empeorar el

pronóstico en caso de estar presentes, que son los factores pronósticos y de principal importancia para este estudio, el subtipo histológico de adenocarcinoma que presentan.

Por lo anterior es muy importante la complementación de los estudios existentes con la evaluación y comparación de la sobrevida de acuerdo a las variantes histológicas y de factores pronósticos en cáncer de ampulla de Váter, patología de la cual tenemos escasa información respecto a su comportamiento en cuanto a factores pronósticos y sobrevida global, principalmente debido a la baja incidencia de ésta en la población en general. A considerar los diferentes escenarios en los que se puede presentar la enfermedad, tanto enfermedad localizada, localmente avanzada y metastásica, así como aquellos con tumores irresecables, y la sobrevida global que pueden alcanzar los pacientes en las diferentes etapas clínicas y el tratamiento complementario adyuvante con quimioterapia, radioterapia o ambas modalidades. Con eso se ampliaría la información con la que contamos respecto a nuestra población para dar pauta para mejoría en maniobras de diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES

CÁNCER DE ÁMPULA DE VATER

Introducción

El ámpula de Váter consiste en la papila, canal común, conducto biliar común distal (porción ámpulo-biliar) y el conducto pancreático común distal (porción ámpulo-pancreática). La papila está cubierta de mucosa intestinal. Las otras partes del ámpula se recubren por epitelio mucoso simple, como el del árbol pancreaticobiliar. En consecuencia, los carcinomas ampulares pueden desarrollarse de dos tipos diferentes de mucosa, que pueden reflejarse en el espectro histomorfológico de estos tumores. ⁽¹⁾

Los tumores malignos del ámpula de Váter son raros, siendo sólo un 0.2% de las neoplasias gastrointestinales y 6% de los tumores periampulares. En estadísticas de los Estados Unidos en 2016 los tumores de vesícula y vías biliares reportaron una incidencia de 11,420 casos y 3710 muertes, entre estos tipos de tumores se cuentan los del ámpula de váter, aunque son en menor número influyen en mortalidad importante. ⁽²⁾

El carcinoma de ámpula de Váter también demuestra mayor incidencia de acuerdo a etnicidad, presentando mayor incidencia entre hispanos y habitantes de Asia del Pacífico; mientras que las razas negras tienen menor incidencia en los Estados Unidos. ⁽³⁾

Las clasificaciones tradicionales categorizan a los tumores ampulares como neoplasias distintas a las de duodeno, conducto biliar distal, y páncreas, por dos razones: la primera, el cáncer ampular se presenta de manera más temprana y pudiendo tener la opción de tratamiento quirúrgico al tiempo de diagnóstico; la segunda, la sobrevida posterior a la resección es intermedia entre el cáncer duodenal por un lado y, el pancreático o de conductos biliares distales por el otro. ⁽⁴⁾

Aunque la mayoría de estos tumores son esporádicos, algunas enfermedades hereditarias están asociadas a mayor riesgo de cáncer ampular. La mayor predisposición para estos tumores es en el síndrome de poliposis adenomatosa familiar (PAF). Estos pacientes frecuentemente desarrollan adenomas duodenales y estos tienen de un 100 a 200% de incremento en riesgo de desarrollar carcinoma periampular, incluyendo ámpula de Váter, colédoco, duodeno, ductos pancreáticos, cabeza del páncreas; con resultados en la

prevalencia de estas neoplasias de un 3 a 12% en estos pacientes. Aunque el síndrome de cáncer colorrectal hereditario no polipósico está asociado a cáncer pancreático y biliar, el cáncer ampular es raro en este grupo de pacientes. ⁽⁵⁾

De acuerdo con la clasificación de los tumores de la OMS, los carcinomas del ámpula de Váter se cuentan entre los tumores malignos del sistema de conductos biliares. Kimura y cols. distinguieron por primera vez los adenocarcinomas ampulares de tipo pancreaticobiliar y el intestinal. Albores-Saavedra y cols. definieron estos dos tipos como los principales y agregaron los llamados “tipos inusuales”, como el carcinoma con células en anillo de sello y el carcinoma indiferenciado. Durante estudios posteriores, Matsubayashi y cols. separaron los tipos intestinal y pancreaticobiliar por la expresión en inmunohistoquímica de apomucina MUC2. Esta breve reseña muestra que los diferentes criterios para la clasificación de los adenocarcinomas ampulares dificultan la comparación por las diferentes escuelas y asociaciones. Sin embargo, la clasificación histopatológica es utilizada como un criterio pronóstico y con implicaciones terapéuticas en estos tumores. ⁽⁶⁾

En general, se considera que el cáncer de ámpula de Váter tiene un mejor pronóstico que el cáncer de conductos biliares distales y de páncreas, que tienen una tasa de supervivencia de 10 y 30%, respectivamente, comparada con 45% del cáncer ampular. Una razón potencial del mejor pronóstico del cáncer ampular es el desarrollo más temprano de síntomas debido a la localización de estos tumores: incluso los de tamaño pequeño pueden causar ictericia obstructiva debido a oclusión del conducto biliar distal. Sin embargo, también las diferencias en la biología del tumor pueden ser razones de la diferencia en el pronóstico. ⁽³⁾

Anatomía patológica en el cáncer de ámpula de Váter

La histopatología de los carcinomas ampulares es de especial interés para su clasificación. Este órgano incluye el margen entre dos tipos diferentes de mucosa. La mucosa intestinal de la región ámpulo-duodenal colinda con la mucosa ámpulo-pancreato-biliar. El canal común drena el segmento ductal ámpulo-pancreático proviniendo del conducto pancreático común y el segmento ductal ámpulo-biliar que proviene del conducto colédoco (**fig. 1**). La región periaampular, incluyendo la papila del ámpula de Váter, está expuesta a tres

diferentes secreciones. Esta región es un punto importante para adenomas y tumores malignos del intestino delgado. ⁽⁷⁾

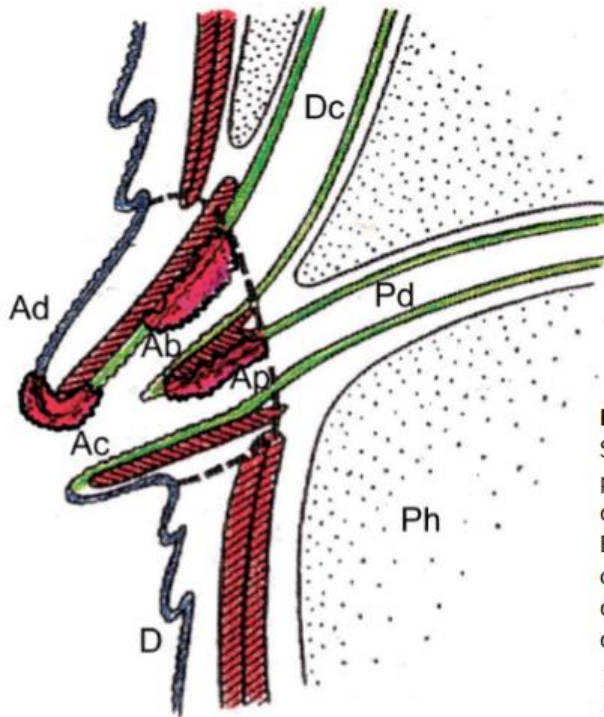


Fig 1. Diagrama ilustrativo de la papila de Vater. Segmento ampulo-biliar (Ab), segmento ampulo-pancreático (Ap), segmento ampulo-pancreato-biliar del canal común (Ac), Ampulodudeno (Ad). Estructuras vecinas son el conducto colédoco (Dc), conducto pancreático (Pd), cabeza de páncreas (Ph) y duodeno (D). Se muestran diferentes sitios primarios de lesiones neoplásicas.

Tomado de Fischer H, Zhou H. Pathogenesis of carcinoma of papilla of Vater. 2004

La situación particular de esta zona entre dos tipos diferentes de mucosa se debe reflejar en la clasificación de estos tumores, como fue realizada por Kimura, ya que subdividieron estos carcinomas en tumores de tipo intestinal y pancreático-biliares, esta clasificación pudiendo influir en implicaciones pronósticas y terapéuticas. ⁽⁸⁾

La histopatología de estos carcinomas también es de especial interés diagnóstico; éste se realiza en especímenes pequeños de biopsia y tiene implicaciones terapéuticas considerables. Cambios inflamatorios, fibrosis, cambios regenerativos posterior a manipulación endoscópica, hiperplasia, lesiones preneoplásicas cercanas al carcinoma y carcinomas profundamente situados, mucosa duodenal no neoplásica hacen el diagnóstico difícil desde el material de biopsia. Un tercio de los especímenes de biopsia, la mayoría tomados de un proceso estenótico, contienen tejido neoplásico. Si un proceso adenomatoso es encontrado en las primeras series de biopsias, tomar nueva biopsia, realizar biopsia excisional, especímenes quirúrgicos a menudo revelarán el proceso de carcinoma. ⁽⁷⁾ La

relación entre el tiempo y la localización de lesiones precancerosas a carcinoma invasivo, juegan un papel central en el diagnóstico histopatológico.

LESIONES PRECURSORAS DE CARCINOMA AMPULAR.

La mayoría de los carcinomas ampulares se desarrollan de adenomas preexistentes u otras lesiones preneoplásicas. Áreas adenomatosas residuales se pueden encontrar en un 30 a 91% de los carcinomas ampulares. El amplio rango en frecuencia de las lesiones adenomatosas relacionadas a carcinomas refleja las dificultades para el análisis morfológico de las proliferaciones en la mucosa ampular, especialmente aquellas obtenidas por biopsia.

Más de 95% de las neoplasias benignas ampulares son adenomas de tipo intestinal. La mayoría de estos se presentan de manera esporádica, a una edad media de 65 años, ocurren alrededor de 8 años antes del carcinoma ampular. Otras lesiones precancerosas como neoplasias intraepiteliales a menudo involucran partes profundas de la mucosa ampular, conducto biliar distal, y conducto pancreático principal. La mayoría de ellas están asociadas a carcinoma invasor.

Las lesiones precursoras pueden desarrollarse de la mucosa de tipo intestinal, así como de la mucosa ampular de tipo pancreático. Estas lesiones pueden conservar los tipos de queratina y el tipo de apomucina de la mucosa de la cual se desarrollan y se pueden diferenciar cada una por tinciones de inmunohistoquímica. Los carcinomas de tipo pancreaticobiliar y ulcerativos a menudo carecen de lesiones precursoras. ⁽⁷⁾

ASPECTO MACROSCÓPICO.

Los carcinomas ampulares pueden encontrarse de manera predominante en sitios intra-ampulares o periampulares o de manera mixta. Se han diferenciado tres macrotipos de carcinoma ampular, basado en su apariencia desde el aspecto duodenal:

- Tipo prominente intramural (intra-ampular): tumores polipoides del canal común sin componente luminal duodenal.
- Tipo prominente extramural (periampular): tumores polipoides que protruyen a través de la papila hacia el duodeno
- Carcinomas ampulares ulcerativos.

Los carcinomas ulcerativos son usualmente diagnosticados en una etapa más avanzada que los carcinomas promitentes o protruyentes. Tienden a diseminarse vía linfática o hematológica y afectan ganglios linfáticos más de dos veces en frecuencia comparados con los carcinomas prominentes al momento de la resección. Las alteraciones genéticas parecen influenciar el patrón macroscópico de crecimiento. Los carcinomas ulcerativos están asociados de manera más frecuente con la sobreexpresión de proteína p53 en comparación a los carcinomas polipoides (67 vs 32%).^(7,9)

Clasificación microscópica.

Histológicamente, la mayoría de los tumores ampulares son adenocarcinomas, y usualmente se desarrollan de células epiteliales. De manera poco frecuente, tienen diferenciación papilar, adenoescamosa o mucinosa.⁽³⁾

De acuerdo a la clasificación del Dr Kimura y cols,⁽⁸⁾ el cáncer ampular se puede subdividir por su diferenciación histológica en intestinal y pancreaticobiliar, siendo el segundo el más frecuente. La diferenciación de estos dos tipos de cáncer ampular, así como diferenciarlos de los tumores periampulares por histología convencional puede resultar bastante difícil. Pudiendo presentarse, de acuerdo con el mismo autor mencionado, así como a Albores-Saavedra et al⁽¹⁰⁾ tipos histológicos inusuales, como mucinosos, carcinomas con células en anillo de sello, neuroendocrinos, carcinomas indiferenciados. Los carcinomas de tipo intestinal pueden asemejar un carcinoma del intestino, mientras que los pancreaticobiliares se parecen a carcinomas del páncreas o de conductos biliares extrahepáticos; predominando en las series descritas el subtipo pancreaticobiliar. Una de las series que realiza una diferencia y comparación entre subtipos histológicos contó con 118 casos de adenocarcinoma, obteniendo una muestra de 54 carcinomas de tipo intestinal (46%), 53 pancreaticobiliares (45%) y 11 de “otro” tipo (9%) en un análisis retrospectivo de 17 años; siendo los demás estudios también retrospectivos y con mucho menor número de pacientes.⁽¹¹⁾

En la clasificación de la OMS, el tipo intestinal de adenocarcinoma se describe como una variante inusual de los tumores de vesícula y conductos biliares extrahepáticos, incluyendo la región ampular. Las diferencias considerables en las frecuencias de los diferentes tipos histológicos de los carcinomas ampulares indican que existe un porcentaje

considerable de tumores que no pueden ser caracterizados definitivamente en alguno de los tipos principales de carcinoma ampular únicamente por el criterio histológico. Esto debe ser considerado si la clasificación histológica es tomada en cuenta en las decisiones terapéuticas. (**cuadro 1**) ⁽⁷⁾

Cuadro 1. Clasificación histológica de los tumores de vesícula y conductos biliares extrahepáticos (OMS 2000), y tumores benignos y malignos de la región ampular (Albores-Saavedra, et al) ⁽¹⁰⁾	
CLASIFICACIÓN DE LA OMS	CLASIFICACIÓN DE ACUERDO A ALBORES-SAAVEDRA ET AL.
ADENOMA Tubular Papilar Tubulopapilar Papilomatosis (adenomatosis) NEOPLASIA INTRAEPITELIAL (DISPLASIA Y CARCINOMA IN SITU) CARCINOMA Adenocarcinoma Adenocarcinoma papilar Adenocarcinoma, tipo intestinal Adenocarcinoma, tipo gástrico-foveolar Adenocarcinoma mucinoso Adenocarcinoma de células claras Carcinoma con células en anillo de sello Carcinoma de células escamosas Carcinoma de células grandes Carcinoma indiferenciado Cistadenocarcinoma biliar	ADENOMA Tubular Papilar Tubulopapilar CARCINOMA IN SITU CARCINOMA TIPOS USUALES Adenocarcinoma de tipo intestinal Adenocarcinoma pancreatocobiliar TIPOS HISTOLÓGICOS INUSUALES Carcinoma papilar (no invasivo) Carcinoma papilar invasivo Carcinoma mucinoso Carcinoma con células en anillo de sello Adenocarcinoma con diferenciación hepatoide Carcinoma adenoescamoso Carcinoma de células pequeñas Carcinoma neuroendocrino de células grandes Carcinoma indiferenciado
Los tumores endocrinos y neoplasias relacionadas están fuera de esta comparación	

El cáncer ampular, de acuerdo a la clasificación Kimura et al, se subdivide por su diferenciación histológica en intestinal versus pancreatocobiliar, y algunos datos muestran que, a pesar de la localización anatómica común, los diferentes subtipos están asociados con diferentes lesiones premalignas, marcadores específicos por tipo celular, expresión de oncogenes y modelos de diseminación tumoral. Aparentemente los carcinomas ampulares de tipo pancreatocobiliar están asociados a peor sobrevida. ^(11, 12) Aunque no se han encontrado diferencias substanciales en tamaño, diferenciación, etapa por T o N, tasa de invasión linfovascular y perineural. Existiendo evidencia que sugiere que los tumores pancreatocobiliares se comportan de manera más agresiva. ⁽¹³⁾

En un estudio realizado por Howe, et al ⁽¹⁴⁾ no se encontraron diferencias significativas en la sobrevida entre los tipos intestinal y pancreatocobiliar aunque la sobrevida media fue de 22 meses para los pacientes con el tipo pancreatocobiliar versus 60

meses con el tipo intestinal. De manera similar, en la serie publicada por el Memorial Sloan-Kettering Center, la tendencia fue hacia un pronóstico más favorable para el subtipo intestinal, sin alcanzar diferencias significativas. Pudiendo existir varias razones a tomar en cuenta para justificar estas diferencias. Primero, la mayoría de los estudios previos han sido realizados en un número relativamente pequeño de casos debido a la infrecuencia de los tumores ampulares. Segundo, discrepancias mayores son comunes en la clasificación histológica del carcinoma ampular, por lo cual se refuerza la importancia de la necesidad de marcadores de inmunohistoquímica adecuados. ^(10, 13)

Caracterización por inmunohistoquímica.

Por inmunohistoquímica, los diferentes tipos de carcinomas pueden ser caracterizados de manera objetiva. Los adenocarcinomas pancreaticobiliares pueden expresar queratina hasta en un 70% en combinación con falta de la apomucina MUC2 intestinal. En la mayoría de los casos son negativos a citoqueratina 20, pudiendo ser positiva hasta en un 30% de los pacientes. Este perfil de inmunohistoquímica coincide con el expresado por el epitelio pancreático biliar y del ámpula Váter. Los adenocarcinomas de tipo intestinal expresan en la mayoría de los casos citoqueratina 20 y apomucina MUC2, con características similares a las del epitelio intestinal. En relación a citoqueratina 7, hasta en un 70% puede encontrarse positiva tanto en la variante intestinal como en la pancreática de acuerdo a lo reportado por Ang y cols en 2014 ⁽¹⁵⁾, concluyendo que por sí misma, no tiene valor diagnóstico. La mayoría de los adenocarcinomas inusuales de la región papilar pueden estar relacionados con el tipo intestinal o pancreaticobiliar de la mucosa ⁽⁷⁾ (**cuadro 2**).

TIPO HISTOLÓGICO	Número de casos	CK7 + CK20 -	CK7 - CK20 +	CK7 + CK 20 +	CK7 - CK20 -	Muc2 (+/-)
Intestinal	15	0	10	3	2	8/7
Pancreaticobiliar	24	21	0	2	1	0/24
Adenocarcinoma Mucinoso	5	4	--	1	0	0/5
Células en anillo de sello	3	--	1	1	1	3/0
Papilar	3	--	3	--	--	3/0
Papilar	4	3	0	--	1	0/4
Papilar, no invasivo	1	1	--	--	--	0/1
Total	55	29	14	7	5	14/41
Muc 2 (+/-)	14/41	0/29	12/2	1/6	¼	

La reacción positiva se definió por tinción de anticuerpo en más de 10% de las células tumorales

Otros marcadores de inmunohistoquímica y proteínas involucradas en la diferenciación y desarrollo celular como CDX (caudal homeobox gene transcription factor) se han observado en el adenocarcinoma de ampulla de vater. Biológicamente, se trata de un factor de transcripción que regula el desarrollo axial y la diferenciación intestinal expresado casi exclusivamente en el epitelio intestinal; este marcador caracteriza los subtipos de adenocarcinoma de ampulla de Váter: mientras que el subtipo intestinal generalmente expresa citoqueratina 20 (CK20) y CDX2, el adenocarcinoma ampular con diferenciación pancreaticobiliar usualmente tiñe positivo para MUC1 y MUC5a y CK7 y es negativo para CDX2. Además, el cáncer ampular con diferenciación intestinal usualmente presenta inestabilidad microsatelital similar a la documentada en adenocarcinoma de colon. En contraste, esto es infrecuente en el subtipo pancreaticobiliar. ^(3, 16)

La diferenciación de cada tipo histológico es importante dado que los diferentes fenotipos pueden tener diferentes respuestas al tratamiento de quimioterapia. Aunque tanto Gemcitabina y 5 Fluorouracilo pueden ser eficaces en la variante pancreática, la primera no es conocida por mostrar beneficio en carcinomas de origen intestinal; identificar los fenotipos clínicos y definir adecuadamente la clasificación histológica con criterios moleculares nos puede orientar respecto a pronóstico, y pudiendo utilizar criterios como los expuestos por medio de fenotipos histomoleculares como lo demostró Chang y cols en 2013 valorando los subtipos moleculares usando una combinación de histopatología y expresión de proteínas (CDX2 y MUC1) en 208 pacientes de tres cohortes independientes que fueron llevados a resección quirúrgica y concluyeron que la adecuada clasificación es importante dado que al lograr mejorar los criterios de selección quirúrgica en pacientes con tumores de fenotipo intestinal, se espera tener mejor pronóstico si se resecan con márgenes negativos; además que los pacientes pueden ser mejor seleccionados para quimioterapia adyuvante, dado que responderán diferente a los esquemas de tratamiento y pueden ser tratados de forma diferente dependiendo de su fenotipo, siendo que la Gemcitabina puede beneficiar al fenotipo pancreaticobiliar, no así al intestinal ⁽¹⁷⁾.

La estrategia para definir el fenotipo tumoral utilizando la morfología y la expresión de inmunohistoquímica está representada en el estudio realizado por Scheneman y cols, en una cohorte de 163 pacientes, el subtipo histológico más frecuente fue el pancreaticobiliar con un 46% y el intestinal tuvo 30.7%, además que 23% fueron mixtos; aunado a un mejor

pronóstico en aquellos con subtipo intestinal con una sobrevida global media de 108 meses comparada con 36.4 del pancreaticobiliar, resultando en una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.02$).⁽¹⁸⁾

Tomando en cuenta lo anterior, la combinación de estas características permite la diferenciación de los subtipos histológicos del cáncer ampular, incluso si los tumores son pobremente diferenciados; pudiendo decir que la positividad de MUC2 y CDX2 excluyen al subtipo pancreaticobiliar, mientras que la positividad para MUC1 y CK17 excluyen al tipo intestinal de cáncer ampular. **(cuadro 3)**^(16, 17)

Cuadro 3. Expresión de marcadores inmunohistoquímicos para cáncer ampular con diferenciación intestinal y pancreaticobiliar ⁽¹⁶⁾		
IHQ	DIFERENCIACIÓN HISTOLÓGICA	
	INTESTINAL	PANCREATICOBILIAR
CK-7	++	+++
CK-17	+	+++
CK-20	+++	+
CDX2	+++	+
MUC-1	++	+++
MUC-2	++	+
MUC-5 ^a	++	+++

CDX: Caudal homeobox gene transcription factor, CK: Citoqueratina, MUC: Mucina

Estadificación

Debido al diferente pronóstico de este tipo de tumor comparado con otras neoplasias periampulares, la clasificación TNM describe al adenocarcinoma ampular de forma independiente en relación con el adenocarcinoma de páncreas y duodeno. La clasificación de T va desde T1 que es tumor limitado al ampulla de Váter, hasta un T4 que infiltra tejido peripancreático o rodea órganos.

Los ganglios linfáticos regionales están localizados alrededor de la cabeza y cuello del páncreas o de la vena porta. Metástasis a ganglios alrededor de la arteria mesentérica superior, tronco celíaco o cola del páncreas, así como metástasis a órganos distantes se definen como M1. **(Cuadro 4)**^(3, 19)

Cuadro 4. TNM y etapificación del cáncer de ampulla de Váter ⁽¹⁹⁾

T	N	M
Tx. Sin poder evaluar tumor primario	Nx. Sin poder evaluar ganglios linfáticos regionales.	M0. Sin metástasis a distancia
T0. Sin evidencia de tumor primario	N0. Sin metástasis a ganglios linfáticos regionales.	M1. Metástasis a distancia.
Tis. Carcinoma in situ		
T1. Tumor limitado al ampulla de Váter o esfínter de Oddi;	N1. Metástasis a 1 a 3 ganglios linfáticos regionales.	
a) Limitado a ampulla de Váter o esfínter de Oddi	N2. Metástasis a 4 o más ganglios linfáticos regionales.	
b) Invasión más allá de esfínter de Oddi y/o submucosa duodenal		
T2. Tumor invade muscularis propria duodenal.		
T3. Tumor invade el páncreas.		
a) Invasión mayor a 0.5 cm		
b) Extensión a tejidos peripancreáticos, serosa duodenal, sin afección mesentérica superior		
T4. Tumor invade eje celíaco, arteria mesentérica superior, hepática común, otros órganos o estructuras adyacentes		
Nota 1. Los ganglios considerados regionales son los siguientes: Superiores a la cabeza y cuerpo del páncreas. Inferiores a la cabeza y cuerpo del páncreas. Anteriores: pancreaticoduodenales anteriores, pilóricos, mesentéricos proximales. Posteriores: pancreaticoduodenales posteriores, de conducto biliar común y mesentéricos proximales		
Nota 2. El análisis histológico de la linfadenectomía regional debe incluir al menos 10 ganglios. Si son negativos pero el número no es el adecuado, clasificar como pN0.		
Nota 3. Los ganglios linfáticos esplénicos y aquellos de la cola del páncreas se consideran distantes (M1)		

EC 0: Tis, N0, M0

EC IA: T1a, N0, M0

EC IB: T1b, N0, M0; T2, N0, M0

EC IIA: T3a, N0, M0

EC IIB: T3b, N0, M0

EC IIIA: T1a, N1, M0; T1b, N1, M0; T2, N1, M0; T3a, N1, M0; T3b, N1, M0

EC IIIB: T4, cualquier N, M0; cualquier T, N2, M0

EC IV: Cualquier T, Cualquier N, M1

El riesgo de metástasis ganglionares incrementa en relación con el tamaño tumoral. El 9% de los tumores menores a 1 cm presentan afección ganglionar, 25% de aquellos con diámetro de 1 a 1.5 cm tienen metástasis ganglionar y los mayores a 1.5 cm tienen metástasis ganglionares en un 40 a 50%, esto evaluado en una cohorte de 201 pacientes. ⁽²⁰⁾

La profundidad de la invasión no se correlaciona directamente con la presencia de metástasis ganglionares, sin embargo, un cáncer pT1 puede tener metástasis ganglionar en un 9 a 42% de los casos, T2 – T4 tienen metástasis ganglionar en más de 40% de los casos. El grado de diferenciación muestra una relación directa con la presencia de metástasis ganglionares; los tumores bien diferenciados tienen metástasis a ganglios linfáticos en 23%, mientras que los pobremente diferenciados tienen ganglios positivos en más de 50% de los pacientes. ^(3, 20)

En la práctica se pueden encontrar pacientes desde etapas localizadas hasta aquellos con enfermedad metastásica, pudiendo esta neoplasia tener una mayor proporción de casos diagnosticados en enfermedad localizada o localmente avanzada dado que por la localización del tumor primario el paciente presentará sintomatología que requerirá de evaluación diagnóstica y en muchos casos puede permitir el manejo quirúrgico radical de la enfermedad.

Diferencia en sobrevida de acuerdo a tipo histológico. Antecedentes relevantes.

Se considera que el cáncer de ampulla de Váter es inusual y morfológicamente heterogéneo; por lo cual se ha intentado hacer revisiones y correlaciones basados en características patológicas y epidemiológicas, una de las más importantes es una revisión de 5,625 pacientes tomando como base los registros del SEER (Surveillance, Epidemiology and End

Results), programa del NCI (Instituto Nacional del Cáncer). En este estudio, se identificaron pacientes con tumores dependientes de ampulla de Váter entre 1963 y 2005 se compararon características demográficas, distribución de tipos histológicos, tasas de incidencia a edades específicas, tasas de sobrevida a 5 años. Específicamente 5,059 pacientes tuvieron como tumor primario cáncer ampular; de éstos, 3,637 (65%) fueron reportados como adenocarcinoma y 454 como carcinoma, mencionando tipos histológicos como adenocarcinoma papilar, mucinoso y adenocarcinoma que surgió de un adenoma; y entre las variables y por el análisis estadístico realizado se concluyó que el pronóstico y sobrevida de los pacientes con adenocarcinoma ampular está determinada por el subtipo histológico, grado histológico, presencia de un adenoma subyacente y estadio tumoral. Además, este estudio demostró un incremento claro en el adenocarcinoma ampular en un periodo de 30 años, más común en adultos mayores y ausente en población pediátrica, así como más frecuente en hombres ⁽²¹⁾. Este reporte, a pesar de ser de los más grandes, no correlaciona los subtipos histológicos de las clasificaciones actuales dado que la revisión inició desde 1973, por lo que en años siguientes se han realizado otros estudios para evaluar la sobrevida.

En el 2004 Zhou y cols ⁽⁶⁾ analizaron adenocarcinomas del ampulla de Váter por los criterios morfológicos propuestos por Albores-Saavedra considerando la clasificación morfológica junto con el espectro de diferentes citoqueratinas de estos tumores, lo que refleja la mucosa intestinal y de conducto pancreaticobiliar. Evaluaron la correlación clínica de ambos principios de clasificación en los especímenes de resección y el seguimiento de los datos. En este estudio se incluyeron 55 pacientes con carcinoma invasor de ampulla de Váter tratados con cirugía de Whipple y los productos de resección fueron teñidos con hematoxilina y eosina y teñidos con panel de inmunohistoquímica de CK7, CK20, MUC1, MUC2 y los tumores fueron clasificados de acuerdo a los criterios publicados de Albores-Saavedra et al. Considerando las reacciones de tinción por IHQ siguientes: sin reacción= 0, <10% de células positivas= 1, 10 - 50%= 2, >50 - 80%= 3, >80%= 4, considerando de manera simplificada 0 – 1: negativos y 2 – 4 como positivos. Como resultados, en la mayoría de los tumores la clasificación histológica y por inmunohistoquímica fue consistente. Los carcinomas pancreaticobiliares fueron más frecuentes (24 versus 15 intestinales, y 16 de otros tipos); encontrando que 21 de los 24 pancreaticobiliares por

histología, correspondieron también por inmunohistoquímica. Nueve de 15 carcinomas del tipo histológico intestinal mostraron el patrón de citoqueratinas correspondiente. La media de sobrevida de 52 de los 55 pacientes fue de 83 +/- 27 meses. La sobrevida media de 12 pacientes del grupo inmunohistoquímico intestinal fue de 36 meses; mientras que la sobrevida media de 29 pacientes del grupo pancreaticobiliar fue de 97 +/- 22 meses, y la sobrevida de 11 pacientes del grupo “otros” fue menor con 23 +/- 7 meses. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa principalmente explicada por la diferencia en cuanto a la alta frecuencia de invasión ganglionar principalmente en hombres, encontrando que la afección nodal tiene alta influencia en la disminución del tiempo de sobrevida. De este estudio se concluyó también que existe una buena correlación entre la caracterización histológica y por inmunohistoquímica. ⁽⁶⁾

Ya logrando clasificar y teniendo herramientas para una mejor caracterización de los tumores ampulares, en 2008 Carter y cols. ⁽¹¹⁾ especulaban que la sobrevida intermedia que presentaban los pacientes con cáncer ampular resecado podía deberse al origen heterogéneo de estos tumores. Pudiendo el tipo intestinal comportarse más como los tumores de duodeno y estar asociados a mejor sobrevida, y el tipo pancreaticobiliar ser más agresivo. Por lo anterior, realizaron una revisión amplia de 17 años para identificar predictores de sobrevida en pacientes con tumores ampulares, haciendo énfasis en la histopatología tumoral. De manera retrospectiva se revisaron los hallazgos de 157 pacientes que fueron tratados con cirugía por tumores ampulares en San Francisco, California de 1989 a 2006, teniendo como objetivo primario la sobrevida global; la clasificación histológica fue la descrita por Albores-Saavedra. De todos los pacientes, 118 fueron adenocarcinomas y de estos 46% fueron de tipo intestinal y 45% de tipo pancreaticobiliar; los restantes correspondieron a los subtipos mucinoso, carcinomas con células en anillo de sello, un carcinosarcoma y seis indeterminados. 84% en etapas I y II; metástasis ganglionar en 33% (39) de los tumores y sólo 8% (10) con metástasis a distancia. La mayoría de los pacientes fueron hombres (57%), con presentación inicial de la enfermedad con ictericia obstructiva (54%), en 73% fue realizada pancreaticoduodenectomía como cirugía de resección y 86% de los pacientes con adenocarcinoma tuvieron márgenes quirúrgicos negativos. La sobrevida fue peor con los adenocarcinomas de tipo pancreaticobiliar comparada con el intestinal ($p= 0.01$), con una media en los pancreaticobiliares de

alrededor de 25 meses y para los intestinales, de alrededor de 56 meses. Otro aspecto evaluado fueron los predictores de sobrevida, siendo la ictericia como dato inicial de presentación la única característica del paciente asociada a peor sobrevida (HR: 2.46, $p=0.01$); de las características del tumor, la etapa clínica, T, N y el grado tumoral fueron predictores de sobrevida; en cuanto a las características patológicas, los predictores fueron la invasión linfovascular (HR: 3.29, $p<0.001$), invasión perineural (HR: 2.35, $p=0.01$), estroma fibrótico (HR 2.05, $p=0.02$), subtipo pancreaticobiliar (HR 1.87, $p=0.02$), y aunque los márgenes quirúrgicos positivos se asociaron con incremento en el riesgo de muerte (HR 2.32), el resultado no alcanzó significancia estadística dado que sólo 5 pacientes tuvieron márgenes positivos. En la comparación de las características de los pacientes con subtipo intestinal y pancreaticobiliar de adenocarcinoma, se encontró similitud en todas las características y excepto que hubo más pacientes con ictericia obstructiva en aquellos con la variante pancreaticobiliar ($p=0.03$).⁽¹¹⁾ A diferencia del estudio de Zhou, en este no se encontró diferencia significativa en frecuencia de los subtipos intestinal y pancreaticobiliar

Hasta este entonces los estudios se han enfocado en que el pronóstico del cáncer ampular se relaciona de manera importante con la diferenciación histológica intestinal o de tipo pancreaticobiliar; por lo cual se buscó identificar factores que afecten en cuanto a recurrencia posterior a una resección curativa e investigar diferencias entre las características clínico-patológicas de estos dos tipos de carcinoma ampular. Es así como se diseñó un estudio para definir estos aspectos. Se revisaron expedientes médicos de pacientes que fueron sometidos a pancreatoduodenectomía por carcinoma ampular de 1995 al 2009, tomando específicamente pacientes con las dos variantes histológicas mencionadas, excluyendo los otros tipos, incluyendo 104 pacientes en el estudio. Tomando en cuenta además el tamaño tumoral, extensión del tumor primario, afección ganglionar regional, etapa clínica general, diferenciación tumoral, invasión perineural y linfovascular; y analizando las características clínico-patológicas, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global. En este estudio encontrando mayor proporción de pacientes masculinos con este tipo de neoplasia (65%), media de edad de 59 años, media de CA 19.9 de 24.4 U/ml, mayoría con T2 (40%), ganglios negativos (60%), EC II-B (39%), subtipos histológicos: intestinal 40.4% y pancreaticobiliar de 59.6%, bien o moderadamente

diferenciados principalmente (83%), así como ausencia de invasión perineural (77%), con invasión linfovascular (61.5%) y sin tratamiento adyuvante (87%). 42% presentaron recurrencia durante el seguimiento y en el análisis univariado se identificaron predictores para la sobrevida libre de enfermedad, siendo estos el ACE > 5 ng-ml, (p= 0.001), T avanzada (T4 o T4, p= 0.007), ganglios linfáticos positivos (p< 0.001), tipo pancreaticobiliar (p= 0.003), pobremente diferenciados (p= 0.037), invasión perineural positiva (p= 0.050) e invasión linfovascular positiva (p= 0.018). En este estudio nuevamente se presentó la variante pancreaticobiliar como la más frecuente además que este subtipo tuvo significativamente peor tasa de sobrevida libre de enfermedad, siendo de 50.6% versus 80% a los 3 años, y de 47.8% versus 73.1% a los 5 años (p= 0.003), y en este estudio con los pacientes con variante pancreaticobiliar con T más avanzada, ganglios regionales positivos e invasión perineural, y encontrando en la variante intestinal que el ACE y CA 19.9 más elevados afectan negativamente la sobrevida libre de enfermedad. ⁽²²⁾

Como se ha descrito, la biología tumoral y, principalmente el reconocimiento del fenotipo histopatológico del carcinoma de ampulla de Váter conlleva diferencias en sobrevida. El tipo intestinal ha mostrado tener mejor pronóstico en múltiples estudios realizados. Considerando lo anterior se tomaron en cuenta parámetros patológicos e inmunohistoquímicos para valorar la biología tumoral y la identificación de factores pronósticos posterior a la resección de adenocarcinoma periampular. En un estudio publicado en 2013 se tomaron casos de pacientes llevados a resección con pancreatoduodenectomía en el periodo de 2001 a 2011, contando con 40 pacientes con cáncer de ampulla de Váter y también incluyendo pacientes con cáncer pancreático (126), de conductos biliares distales (23) y duodeno (9). Específicamente de ampulla de Váter el 45% fue subtipo intestinal y 38% pancreaticobiliar. Comparando el subtipo intestinal con los otros presentados, tanto en pacientes con cáncer ampular como de los demás sitios, se encontró que la sobrevida fue mejor en aquellos con subtipo intestinal. Concluyendo finalmente que incluso la localización tiene poca relevancia cuando se cuenta con una correcta clasificación microscópica, por lo cual se debe clasificar a los pacientes con carcinoma periampular en diferenciación intestinal o pancreaticobiliar. ⁽²³⁾

Como se ha descrito con los estudios previos, es importante la clasificación histológica y la diferenciación en subtipos histológicos en el cáncer ampular, siendo este

aspecto un factor pronóstico importante en la sobrevida, siendo la mayoría de las revisiones con un número escaso de pacientes dado lo raro este tipo de tumor, requiriendo muchos años de seguimiento para lograr un número considerable de pacientes e incluso al conseguirlo, los resultados incluso pueden ser no definitivos entre los diferentes estudios, aunque hasta lo actualmente investigado, el subtipo pancreaticobiliar tiende a ser más frecuente y la sobrevida es mejor con el subtipo intestinal.

Factores pronósticos en el cáncer de ámpula de Váter.

Entre los principales factores pronósticos están el tamaño tumoral, la etapa clínica, la operabilidad, siendo el único tratamiento curativo la cirugía. La tasa de sobrevida a 5 años posterior a la resección del carcinoma ampular es de 21 a 61%, con una media de 40%. Si el tumor está limitado a la mucosa del esfínter de Oddi, la sobrevida es hasta de un 85%. El estado de infiltración ganglionar influye en el pronóstico. También a tomar en cuenta si la lesión está ulcerada y un bajo grado de diferenciación, ya que estos se asocian a un peor pronóstico, así como los carcinomas que no presentan lesiones precursoras, en los que la sobrevida a 5 años se ha visto que es menor comparada con aquellos con lesiones precancerosas. Siendo de gran influencia como se ha descrito, el tipo histológico tumoral, y aquellos con el tipo pancreaticobiliar los que tienden a presentar peor pronóstico en comparación con la variante intestinal; además que hay un comportamiento local más agresivo e invasión más frecuente a ganglios linfáticos con los carcinomas pancreaticobiliares. ⁽⁷⁾

Lo anterior corroborado en estudios de investigación como el realizado por Hatzaras y cols.⁽²⁴⁾ en donde se revisaron expedientes de pacientes que hayan sido llevados a pancreatoduodenectomía entre 1992 y 2007, documentando 346 casos de cáncer periaampular, siendo 249 pancreáticos, 79 ampulares, 18 colangiocarcinomas extrahepáticos. En el análisis univariado se encontró que los predictores de disminución en sobrevida fueron el sitio de origen, siendo peor para pancreático y mejor para ampular; ictericia preoperatoria, márgenes quirúrgicos positivos, metástasis ganglionar, invasión linfovascular y perineural y pobre diferenciación; de estos sólo las metástasis ganglionares

y la invasión neural influyeron en el análisis multivariado con HR de 1.53 y 2.49, respectivamente.

Además de los factores previamente comentados se ha investigado acerca del valor pronóstico de variables inmunohistoquímicas, y moleculares como la expresión de CDX2, MUC1, MUC2, así como inestabilidad microsatelital, determinando que estos criterios histológicos e inmunohistoquímicos, aunque son de ayuda en la clasificación de las dos variantes principales de carcinoma ampular, no presentan correlación significativa en la sobrevida observada. ⁽²⁵⁾

Con la información previamente existente respecto a factores pronósticos se buscó definir aquellos que impactaran en la sobrevida global de los pacientes con adenocarcinoma ampular, así como identificar factores prequirúrgicos que puedan diferenciar entre los dos subtipos principales de esta neoplasia. Para esto, se diseñó un estudio japonés multi-institucional, realizando una revisión retrospectiva en el periodo de 2000 al 2012 integrando 86 pacientes que se trataron con resección curativa de adenocarcinoma ampular, encontrando una media de edad de 74 años, media de tamaño tumoral de 21 mm, ictericia obstructiva como principal síntoma (79%), y las principales características siguientes: T2 y T3 (31.2% cada uno), ganglios negativos (60%), EC I (46.5%), en esta serie siendo la principal histología la intestinal con 60.6% comparada con 39.4% de pancreaticobiliar, mayormente tumores bien diferenciados (65%), sin tratamiento adyuvante 70%, principalmente por tratarse mayormente de etapas tempranas y con resección quirúrgica completa.

En general se encontraron tasas de sobrevida a 1, 3 y 5 años de 90%, 72.3%, 69.1%, respectivamente; con pobre sobrevida asociada a la presencia de drenaje biliar preoperatorio, CA 19-9 mayor a 36 U/ml, Bilirrubina sérica total mayor a 1.0 mg/dl, grado de diferenciación moderado o pobre, metástasis ganglionar, T3 o T4, subtipo pancreaticobiliar, invasión perineural, vascular, duodenal y pancreática, sin asociación significativa entre la quimioterapia adyuvante y la sobrevida.

En cuanto a los predictores de respuesta por variante histológica, el subtipo intestinal tuvo una sobrevida posterior al tratamiento con intento curativo a 1, 3 y 5 años de 97%, 70.7% y 79.7% respectivamente; un CA 19-9 mayor a 36 U/ml, metástasis ganglionar, invasión perineural y linfovascular fueron asociados a peor sobrevida; en el tipo pancreaticobiliar la

tasa de supervivencia a 1, 3 y 5 años fue de 87.8%, 64.8% y 51.8%, respectivamente; resultando que el grado de diferenciación moderado o pobre fue asociado a peor pronóstico. Y encontrando niveles elevados de CA 19-9, bilirrubina total mayor a 1 mg/dl asociada a subtipo pancreaticobiliar. 17% de los pacientes presentaron recurrencia tumoral, principalmente a nivel hepático y sin diferencia significativa entre los subtipos histológicos y los sitios de recurrencia. Por lo anterior, en este estudio se definen los factores pronósticos principales de manera general y los implicados en cada subtipo histológico de manera particular. ⁽²⁶⁾

Escenarios clínicos y factores asociados a desenlaces de acuerdo a tratamiento.

En cuanto a la manera en que se puede presentar y etapa en la que se puede diagnosticar esta neoplasia, se puede considerar enfermedad localizada, localmente avanzada y metastásica, para las cuales tenemos múltiples opciones de tratamiento; siendo la resección quirúrgica completa nuestra principal meta siempre que sea posible y en algunos casos únicamente logrando toma de biopsia para determinar histología y otorgar tratamiento sistémico con quimioterapia. Dado lo poco frecuente de esta neoplasia, recomendaciones de manejo para el adenocarcinoma ampular no están incluidas en las guías internacionales de NCCN o ESMO; en el presente apartado se describirán los escenarios posibles en esta enfermedad, tratando de describir grupos definidos y las múltiples maniobras terapéuticas a considerar en cada uno, resección quirúrgica, quimioterapia y radioterapia y qué beneficio podemos obtener en cada uno de ellos, principalmente en supervivencia, control de síntomas y calidad de vida.

El único tratamiento potencialmente curativo para el adenocarcinoma de ampulla de Váter es la resección quirúrgica; en la cual obtener márgenes negativos (R0) es un requisito para lograr la curación. Puede resultar difícil distinguir un adenocarcinoma de origen ampular de uno periampular en estudios prequirúrgicos; siendo que los originados en ampulla de Váter tienen mejor pronóstico que aquellos originados en páncreas o conductos biliares. Las tasas de resecabilidad son altas y las tasas de supervivencia a 5 años son aproximadamente de 30 a 50% en pacientes con afección ganglionar limitada. La pancreaticoduodenectomía (Procedimiento de Whipple) es considerado el abordaje

quirúrgico estándar en cáncer ampular; con las técnicas actuales logrando tasas de resección potencialmente curativa en aproximadamente 80 a 90%, pudiendo alcanzar sobrevida prolongada incluso en pacientes con afección ganglionar o invasión más allá de la pared duodenal (T3). Aunque esta cirugía se ha asociado a alta morbilidad perioperatoria, las tasas de mortalidad son bajas, siendo entre 0 y 5%, esto atribuido a mejores técnicas quirúrgicas y cuidados posoperatorios. (27, 28)

A tomar en cuenta que muchos pacientes con adenocarcinoma ampular son de edad avanzada y tienen comorbilidades significativas, por lo cual se han considerado opciones quirúrgicas menos agresivas como la resección local o ampulectomía en pacientes seleccionados. La experiencia es limitada a series pequeñas y se considera en pacientes con alto riesgo ante una cirugía más extensa. Además de lo anterior, la resección local puede ser una opción razonable en tumores pequeños, bien diferenciados, que no penetran la capa muscular y menores a 6 mm basados en reporte de ultrasonido endoscópico; aun así, la pancreaticoduodenectomía es la preferida por la mayoría de los cirujanos si el paciente es considerado candidato y pudiera tolerar este procedimiento. En cuanto al pronóstico, la sobrevida a 5 años posterior a una pancreaticoduodenectomía va de 64 a 80% en pacientes con ganglios negativos, y de 17 a 50% al ser positivos; por etapa clínica: I, con sobrevida de 84%, II de 70%, III 27% y IV 0%.

Respecto al tratamiento adyuvante, los resultados de ensayos clínicos no son definitivos, y sin haber un consenso en cuanto al manejo óptimo de los pacientes posterior a resección del tumor primario. Con la sugerencia de ser tratados de manera similar a los pacientes con cáncer pancreático resecado, considerando que más de la mitad de los pacientes fallecerán por recurrencia de la enfermedad, lo que sugiere la necesidad de un tratamiento adyuvante efectivo; existiendo estudios que pueden guiar esta opción de manejo.

Sin haber utilidad de dar únicamente radioterapia adyuvante por lo que se han realizado evaluaciones en cuanto a tratamiento con quimiorradioterapia, que tiene beneficio de acuerdo a varios estudios no controlados; siendo el mayor realizado por la Clínica Mayo en el cual 29 de 125 pacientes se llevaron a tratamiento concomitante de radioterapia con 5-Fluorouracilo, en donde la sobrevida a 1, 3 y 5 años fue de 91, 54 y 48%, respectivamente, comparado con 66, 22 y 11% en el grupo control, y encontrando como factor predictivo el

estado ganglionar. ⁽²⁹⁾ Por el contrario, en el único estudio fase III con un número importante de pacientes no demostró beneficio en tratamiento concomitante de quimiorradioterapia. Incluso los resultados de los meta-análisis realizados son contradictorios: reportándose en 2016 uno con 16 estudios retrospectivos con 3361 pacientes valorando recibir quimiorradioterapia adyuvante o no posterior a resección de adenocarcinoma ampular, encontrando que este abordaje redujo significativamente el riesgo de muerte con un HR de 0.75, sin embargo, reportando importante heterogeneidad entre los estudios. ⁽³⁰⁾ En otro análisis, éste de 14 estudios de tratamiento adyuvante, incluyendo 6 con asignación al azar, se concluyó que no hay beneficio en tratamiento adyuvante, en evaluación de quimiorradioterapia y quimioterapia. ⁽³¹⁾

Existe poca información publicada respecto a las decisiones terapéuticas en el contexto adyuvante en pacientes con cáncer ampular, identificando en estudios retrospectivos factores clínicos y patológicos que pueden predecir peores resultados posteriores a una pancreaticoduodenectomía en esta patología, en un esfuerzo por identificar pacientes de alto riesgo que puedan beneficiarse más de un tratamiento adyuvante. Estos factores han sido la afección ganglionar, pobre diferenciación histológica, márgenes de resección positivos, tumores T3 y T4. En base a esto se realizó un estudio de 1997 al 2009 identificando 67 pacientes con una sobrevida media de 50 meses y encontrando que la etapa clínica y la edad se asociaban a sobrevida global, en este estudio, a diferencia de otros previamente realizados, no se demostró mejoría en sobrevida con tratamiento adyuvante, específicamente quimiorradioterapia. ⁽³²⁾

En base a lo previamente estudiado y a que no existía un estudio similar, se valoró la utilidad clínica de la clasificación histomorfológica y molecular del cáncer ampular en variante intestinal y pancreaticobiliar para predecir la respuesta a quimioterapia. Se identificaron pacientes de 1991 al 2012 con tumores primarios de ámpula de Váter y clasificándolos por histopatología y corroborando por inmunohistoquímica; con un total de 95 pacientes, 47 en variante intestinal y 46 en pancreaticobiliar; en este estudio con ictericia obstructiva como principal síntoma (71%), T3-T4 (52.6%), bajo grado (1-2); con fallecimiento de 68% al término del estudio. Encontrando sobrevida media de 98 meses versus 25 meses en intestinal y pancreaticobiliar respectivamente ($p < 0.001$); con tasas de sobrevida para la variante intestinal a 1, 5 y 10 años de 85%, 57%, 43%, respectivamente y,

para la variante pancreaticobiliar de 78%, 19% y 8%. Resultando que la diferenciación pancreaticobiliar del carcinoma ampular representó el factor de riesgo independiente más fuerte para reducción de sobrevida global.

En cuanto a la quimioterapia adyuvante, la Gemcitabina se administró en 48% de los pacientes con variante pancreaticobiliar y en 26% de intestinales, en ambos grupos utilizada con T más avanzada y con afección ganglionar, siendo este último el principal factor asociado con el uso de Gemcitabina. En la población de cáncer ampular en general no se demostró eficacia con la quimioterapia adyuvante ($p= 0.832$); sin embargo, con un beneficio sustancial en el subgrupo pancreaticobiliar en aquellos tratados con Gemcitabina comparado con aquellos que no recibieron quimioterapia, con 32 versus 13 meses respectivamente ($p= 0.013$). En contraste, mostrando el efecto opuesto en el subgrupo intestinal, donde se encontró disminución en sobrevida en aquellos tratados con quimioterapia versus aquellos que no la recibieron, con 35 versus 112 meses ($p= 0.193$); aunque con resultados a tomar con reserva por tratarse de estudio retrospectivo, con un número de pacientes no muy grande y la mayoría de los pacientes con subtipo pancreaticobiliar tuvo una etapa clínica más avanzada. ⁽³³⁾

Con lo expuesto previamente se puede concluir que las variantes intestinal y pancreaticobiliar del adenocarcinoma de ámpula de Váter pueden ser dos entidades diferentes con diferente biología tumoral, agresividad, perfil de quimiosensibilidad así como pronóstico.

Hablando de quimioterapia adyuvante en adenocarcinomas ampulares resecaados, se realizó el estudio ESPAC-3 en el cual 297 de 428 pacientes tenían cáncer ampular; siendo asignados de manera aleatoria a 1 de 3 brazos: observación; seis ciclos de quimioterapia que consistía en Leucovorín 20 mg/m² seguido de 5-Fluorouracilo, bolos de 425 mg/m² durante 5 días, cada 4 semanas; o Gemcitabina como agente único a dosis de 1,000 mg/m² semanal por 3 semanas en ciclos de 4 semanas, por 6 meses; en este estudio habiendo realizado cirugía con resección R0 en 84% de los pacientes y 59% con enfermedad ganglionar positiva; en cuanto a los resultados; la quimioterapia adyuvante se asoció a ventaja en sobrevida aunque no estadísticamente significativa, con mediana de 43 vs 35 meses, con HR 0.86, IC 0.66 – 1.11. Específicamente en cuanto a los pacientes con cáncer

ampular, se encontró que aquellos tratados con Gemcitabina tuvieron una mediana de supervivencia de 71 vs 41 meses.⁽³⁴⁾

Por lo anterior, se puede concluir que existe información contradictoria y difícil de interpretar dado que los estudios incluyen a todos los pacientes con cáncer periampular, y los beneficios son poco analizados de manera separada en los pacientes con cáncer ampular, además que los meta-análisis existentes no realizan interpretaciones separadas de beneficio de quimioterapia de aquellos tratados con quimiorradioterapia; aun así, se ha encontrado beneficio en tratamiento adyuvante en pacientes con tumores T3 o T4 y con ganglios positivos.

Sin haber un papel del tratamiento neoadyuvante en esta enfermedad, tanto para quimioterapia y/o radioterapia.

En la enfermedad avanzada, igualmente se cuenta con datos limitados para la elección del mejor tratamiento sistémico debido a lo poco frecuente de esta neoplasia; la mayoría de la información en cáncer ampular avanzado se basa en series combinadas que incluyen cáncer de intestino delgado, páncreas, ámpula de Váter y conductos biliares. Y en reportes recientes, la distinción entre tumores de tipo intestinal o pancreaticobiliar se ha reconocido como particularmente importante en la selección de tratamiento.

No hay un consenso definido para el mejor manejo de este grupo de pacientes. En el estudio ABC se evaluó el uso de quimioterapia basada en Gemcitabina con o sin Cisplatino, incluyendo pacientes con cáncer ampular, aunque representaron la minoría del total de pacientes; encontrando beneficio significativo con el tratamiento combinado tanto en supervivencia libre de progresión y supervivencia global.⁽³⁵⁾ En base a este ensayo clínico, muchos grupos consideran este esquema como el estándar de tratamiento en cáncer ampular avanzado, así como en cáncer de conductos biliares; siendo que otros están en desacuerdo y tendiendo a recomendar el tratamiento como en el caso de cáncer pancreático o de intestino delgado.⁽³⁶⁾

Para análisis, se tomará en cuenta la opción de tratamiento por la cual se optó en cada caso particular, siendo que el subtipo histológico puede ser otro factor pronóstico importante para definir de manera más adecuada el tratamiento complementario al cual puede ser candidato cada paciente con la intención de mejorar la supervivencia de los mismos.

JUSTIFICACIÓN

Dado la epidemiología del cáncer de ampulla de Váter, las consecuencias incluso a corto plazo de esta patología, así como la tendencia a nivel mundial de incremento tanto en incidencia como en mortalidad a causa de diversos factores, nos obliga a obtener información valiosa y actual que podamos tomar en cuenta en cuanto a pronóstico, así como seguimiento e incluso respecto al tratamiento al que debe ser sometido un paciente que presente diferentes factores considerados como pronósticos y por la variante histológica determinada mediante estudios de biopsia tomados de manera inicial.

Este proyecto de investigación es importante ya que busca identificar la relación entre variantes histológicas y los factores pronósticos asociados a esta neoplasia, el impacto que pueden tener en sobrevida y desde el diagnóstico o seguimiento de los pacientes.

No tenemos información respecto a la sobrevida en el adenocarcinoma de ampulla de Váter en nuestra población y tampoco se ha evaluado la supervivencia de los pacientes con esta neoplasia de acuerdo a subtipo histológico, por lo cual es importante y de gran valor contar con esta información, ya que estos factores son aspectos que se pueden definir como pronóstico para hacer correlaciones con el intervalo libre de enfermedad, intervalo libre de progresión o con la sobrevida global, y como resultado correlacionar con la historia natural de la enfermedad, tomando en consideración las etapas clínicas que se presentan en nuestra población y las diferencias en sobrevida que se presenta en los diferentes escenarios clínicos.

Se pretende agregar mayores datos de esta neoplasia en nuestra población, obteniendo así aportes en cuanto a conocimiento y comportamiento de la enfermedad, lo cual nos puede orientar hacia mejoría en aspectos prácticos, de tratamiento y de seguimiento, además que incluso a nivel mundial, se cuenta con escasa información al respecto. Considerando ampliamente factible la realización de este trabajo dado que en nuestro hospital contamos con los pacientes que presentan esta patología, métodos diagnósticos adecuados, así como tratamientos y maniobras de seguimiento acordes a lo establecido internacionalmente, pudiendo contar con el número adecuado para poder realizar inferencias significativas puesto que se trata de un centro de referencia de nivel nacional.

Con el conocimiento que se conseguirá con este trabajo podremos definir los factores que se encuentran en nuestra población además de los reportados en la literatura mundial, con el beneficio de tener datos que puedan orientar futuras investigaciones y al ser tomados estos factores en cuenta, incluso modificar el tratamiento en determinados pacientes que los presenten, siendo que el subtipo histológico es uno de los estudios iniciales con los que contaríamos como parte del abordaje diagnóstico y que nos orientaría en relación al manejo inicial y definitivo en estos pacientes, con el fin de lograr una mejor supervivencia, además de poder tener la posibilidad de confirmar o refutar descripciones previamente realizadas en la literatura respecto a este tema, esto principalmente por los resultados contradictorios y discordantes que se han reportado en estudios a nivel internacional dado la infrecuencia de esta neoplasia.

HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN (H_i)

Por el diseño de estudio a realizar, se considera que este protocolo no requiere de hipótesis de investigación.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida libre de progresión de los pacientes con adenocarcinoma de ámpula de Váter, y los factores asociados a su variación, en la experiencia de la UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS de enero 2008 a enero 2017.

Objetivos específicos

1. Describir la sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad de los pacientes diagnosticados con adenocarcinoma de ámpula de Váter por etapas clínicas.
2. Determinar la frecuencia de las diferentes variantes histológicas del adenocarcinoma de ámpula de Váter y su impacto pronóstico.
3. Determinar la asociación de los factores pronósticos más comúnmente reportados en la literatura con los resultados en la experiencia del Centro Médico Nacional.
4. Determinar la relación entre variantes histológicas y factores pronósticos.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio

Estudio analítico, observacional, retrospectivo, longitudinal.

Universo

Todos los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de ampulla de Váter atendidos en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS en el periodo de enero 2008 a enero 2017.

Tamaño de la muestra

En la literatura internacional el número de pacientes con diagnóstico de cáncer de ampulla de Váter en los diferentes estudios ha sido variable dependiendo del tiempo de recolección de la muestra, en nuestro país, no se cuenta con estadística exacta dado que se han agrupado pacientes con diagnóstico de cáncer de ampulla de Váter, colangiocarcinoma y de conductos biliares, por lo cual no tenemos para este estudio una base del número aproximado a integrar en este estudio, tomando en consideración todos aquellos que cumplan con los criterios.

Tipo de muestreo

No probabilístico.

Unidades de observación

Se obtuvo la información a partir de los expedientes de los pacientes atendidos en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, tanto en físico para historia clínica, notas médicas, estudio histopatológico, así como auxiliares en modo electrónico como estudio de imagen y laboratorios.

Criterios de inclusión

- Pacientes con confirmación diagnóstica por histopatología de adenocarcinoma de ámpula de Váter atendidos en la UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI del IMSS entre enero 2008 a enero 2017.

Sin algún criterio de exclusión o eliminación a considerar.

Definición de variables y unidades de medida

1. Género.
 - a) Tipo de variable: cualitativa, nominal
 - b) Definición conceptual: fenotipo que define el género al cual se pertenece
 - c) Definición operacional: clasificación del paciente de acuerdo a ser masculino o femenino

2. Edad.
 - a) Tipo de variable: cuantitativa, discreta
 - b) Definición conceptual: tiempo de vida de un paciente
 - c) Definición operacional: Número de años cumplidos por el paciente a la primera visita.

3. Signo o síntoma de presentación.
 - a) Tipo de variable: cualitativa, nominal
 - b) Definición conceptual: sintomatología inicial referida por el paciente como primer dato de sospecha de la patología a estudiar
 - c) Definición operacional: Dato clínico inicial que motivó atención médica e inicio protocolo de estudio, pudiendo ser dolor abdominal, ictericia, pérdida ponderal, tumor palpable, u otros, registrando la fecha de inicio de dicho síntoma

4. Estado funcional:
 - a) Tipo de variable: cualitativa, ordinal
 - b) Definición conceptual: evaluación mediante el índice realizado por la Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) utilizada como una escala de medida de la repercusión funcional de la enfermedad oncológica en el paciente, desde aquel que no tiene repercusión clínica secundaria a la enfermedad hasta aquel que se encuentra en estado de incapacidad total.
 - c) Definición operacional: clasificación del paciente de acuerdo a la escala ECOG considerando del 0 al 4.

5. Estudios de laboratorio

5.1. Niveles de bilirrubina total:

- a) Tipo de variable: cuantitativa, continua
- b) Definición conceptual: pigmento biliar de coloración amarilla que resulta de la degradación de la hemoglobina de los glóbulos rojos; y es la suma de la bilirrubina directa e indirecta
- c) Definición operacional: nivel sérico de bilirrubina total con rango normal entre 0.3 y 1.0 mg/dl

5.2. Bilirrubina directa:

- a) Tipo de variable: cuantitativa, continua
- b) Definición conceptual: pigmento biliar que se encuentra unido a ácido glucurónico, que luego es acumulado en la vesícula biliar y constituye parte de la bilis para su posterior eliminación
- c) Definición operacional: nivel sérico de bilirrubina directa o conjugada que va de 0 a 0.3 mg/dl

5.3. Aspartato aminotransferasa (AST):

- a) Tipo de variable: cuantitativa, continua
- b) Definición conceptual: enzima aminotransferasa que se encuentra especialmente en corazón, hígado y tejido muscular; con elevación de la misma en caso de daño hepático y forma parte del perfil hepático
- c) Definición operacional: nivel sérico de aspartato aminotransferasa con rango normal entre 6 y 40 UI/L

5.4. Alanina aminotransferasa (ALT):

- a) Tipo de variable: cuantitativa, continua
- b) Definición conceptual: enzima aminotransferasa con gran concentración hepática, más específica que la AST, formando parte del perfil hepático, y que aparece más elevada en enfermedades hepáticas que en otras
- c) Definición operacional: nivel sérico de alanina aminotransferasa con rango normal entre 7 y 50 UI/L

5.5. Tiempo de protrombina:

- a) Tipo de variable: cuantitativa, continua
- b) Definición conceptual: medición del tiempo de coagulación de un plasma al que se añade calcio y tromboplastina tisular y valora la vía extrínseca de la coagulación
- c) Definición operacional: tiempo en segundos con valor normal entre 10 y 15

5.6. Tiempo de tromboplastina:

- a) Tipo de variable: cuantitativa, continua
- b) Definición conceptual: tiempo de recalcificación del plasma sin plaquetas al que se agrega tromboplastina parcial y constituye una medida del sistema intrínseco de la coagulación
- c) Definición operacional: tiempo en segundos con valor normal entre 28 y 33

6. Marcadores tumorales iniciales:

6.1. Antígeno carbohidrato 19-9 (CA 19-9):

- a) Tipo de variable: cuantitativa, continua
- b) Definición conceptual: glicoproteína de peso molecular mayor a 400 kD que se dirige a detectar carcinomas de páncreas, y también puede elevarse en procesos no malignos como pancreatitis
- c) Definición operacional: nivel sérico de CA 19-9, con nivel considerado relevante cuando es mayor a 36 UI/ml previo a cualquier intervención terapéutica

6.2. Antígeno carcinoembrionario (ACE):

- a) Tipo de variable: cuantitativa, continua
- b) Definición conceptual: proteína que se produce durante el desarrollo fetal catalizando múltiples procesos biológicos, que desaparece o presenta niveles muy bajos después del nacimiento; pudiendo elevarse en procesos neoplásicos, principalmente gastrointestinales

- c) Definición operacional: nivel sérico de antígeno carcinoembrionario, considerado normal entre 0 y 2.5, con valor medido previo a cualquier intervención terapéutica.
7. Subtipo histológico de carcinoma de ampula de Váter
- a) Tipo de variable: cualitativa, nominal.
 - b) Definición conceptual: Variedad histológica de adenocarcinoma ampular.
 - c) Definición operacional: Tipo de adenocarcinoma de ampula de Váter tomando en cuenta la clasificación de Albores-Saavedra en tipos usuales (intestinal, pancreaticobiliar) e inusuales (papilar, mucinoso, con células en anillo de sello, con diferenciación hepatoide, adenoescamoso, células pequeñas, neuroendocrino de células grandes, indiferenciado), documentado por reporte de patología y evaluado por histomorfología, pudiendo estar apoyado en inmunohistoquímica
8. Tamaño tumoral.
- a) Tipo de variable: cuantitativa, discreta
 - b) Definición conceptual: extensión transversal del tumor en su punto más ancho
 - c) Definición operacional: Tamaño del tumor primario evaluado por patología, expresado en centímetros
9. Extensión de disección ganglionar.
- a) Tipo de variable: cuantitativa, discreta
 - b) Definición conceptual: reporte de cantidad de ganglios linfáticos resecados
 - c) Definición operacional: Número de ganglios linfáticos resecados en la intervención quirúrgica y número de ganglios positivos a metástasis.
10. Grado histológico.
- a) Tipo de variable: cualitativa, ordinal

- b) Definición conceptual: escala de clasificación que indica en qué grado se diferencian la apariencia y los patrones de crecimiento de las células cancerígenas de los de las células normales o sanas.
- c) Definición operacional: Clasificación de acuerdo al grado de diferenciación tumoral (bien, moderada, pobremente diferenciado)

11. Clasificación TNM:

11.1. Tumor (T):

- a) Tipo de variable: cualitativa, ordinal
- b) Definición conceptual: descripción del tamaño tumoral y la diseminación del cáncer a tejido cercano
- c) Definición operacional: clasificación del tumor primario de ampulla de Váter desde T0 a T4

11.2. Ganglios linfáticos (N):

- a) Tipo de variable: cualitativa, ordinal
- b) Definición conceptual: descripción de la diseminación del cáncer en ganglios linfáticos cercanos
- c) Definición operacional: presencia o ausencia de actividad tumoral en ganglios linfáticos regionales, clasificando en N0, N1, N2.

11.3. Metástasis (M):

- a) Tipo de variable: cualitativa, ordinal
- b) Definición conceptual: descripción metastásica del cáncer hacia regiones diferentes y a distancia del tumor primario
- c) Definición operacional: presencia o ausencia de metástasis a distancia del adenocarcinoma del ampulla de Váter, clasificando en M0 o M1

12. Estadificación:

- a) Tipo de variable: cualitativa, ordinal
- b) Definición conceptual: sistema de clasificación del cáncer por extensión anatómica de la enfermedad que determina extensión de tumor primario, ganglionar regional y presencia de metástasis a distancia
- c) Definición operacional: Clasificación de la enfermedad por etapas clínicas de acuerdo a sistema TNM para ampulla de Váter de la JNCC.

13. Intervenciones:

13.1. Quirúrgico:

- a) Tipo de variable: cualitativa, nominal.
- b) Definición conceptual: descripción de la técnica quirúrgica utilizada como medida diagnóstica o terapéutica en los pacientes con adenocarcinoma de ampulla de Váter.
- c) Definición operacional: tipo de resección quirúrgica realizada, ya sea resección local, toma de biopsia, procedimiento de Whipple y considerar metastasectomía en caso de que se haya realizado, o ninguna intervención quirúrgica, así como la fecha del procedimiento quirúrgico realizado.

13.1.1. Toma de biopsia:

- a) Tipo de variable: cualitativa, nominal
- b) Definición conceptual: intervención quirúrgica o vía endoscópica con la intención de obtener muestra de tejido únicamente con intención diagnóstica.
- c) Definición operacional: antecedente positivo o negativo de procedimiento con intención de obtener muestra para diagnóstica, sin haberse considerado candidato a tratamiento quirúrgico radical, con registro de la fecha del procedimiento realizado.

13.1.2 Resección de tumor primario:

- a) Tipo de variable: cualitativa, nominal.
- b) Definición conceptual: intervención quirúrgica con fines curativos

- c) Definición operacional: antecedente de haberse sometido al paciente a resección quirúrgica con fines curativos, de acuerdo a cada caso, siendo candidato a resección local o pancreaticoduodenectomía por procedimiento de Whipple con registro de fecha de la cirugía

13.1.3. Cirugía paliativa:

- a) Tipo de variable: cualitativa, nominal.
- b) Definición conceptual: intervención quirúrgica únicamente con fines de control sintomático, sin opción de resección de tumor primario
- c) Definición operacional: antecedente positivo o negativo de haberse sometido al paciente a intervención quirúrgica con fines de control sintomático, derivación de vía biliar, control del dolor u otro síntoma asociado a la enfermedad, sin opción a resección R0 con registro de fecha del procedimiento.

13.1.4. Metastasectomía:

- a) Tipo de variable: cualitativa, nominal
- b) Definición conceptual: cirugía con fines de resección de metástasis, con intención de curación
- c) Definición operacional: antecedente positivo o negativo de resección de metástasis a distancia con fines curativos tratando de lograr resección R0 con registro de fecha del procedimiento.

13.2. Quimioterapia:

- a) Tipo de variable: cualitativa, nominal.
- b) Definición conceptual: antecedente de haber recibido tratamiento sistémico con quimioterapia, con la descripción del escenario clínico que fue administrada.
- c) Definición operacional: antecedente positivo o negativo de haber recibido tratamiento con quimioterapia; mencionando el contexto en que fue recibida, ya sea adyuvancia o con fines paliativos registrando fecha de inicio de tratamiento y fecha de último ciclo de tratamiento.

13.2.1. Intención de tratamiento con quimioterapia:

- a) Tipo de variable: cualitativa, nominal
- b) Definición conceptual: objetivo principal de otorgar tratamiento con quimioterapia, considerando etapa clínica del paciente, ya sea con fines curativos o paliativos.
- c) Definición operacional: descripción de objetivo del tratamiento sistémico con quimioterapia, ya sea adyuvante en aquellos pacientes en los que se llevaron a cirugía de resección como primera modalidad de tratamiento, o paliativo en aquellos pacientes no candidatos a resección de tumor primario o con enfermedad metastásica no susceptible de tratamiento quirúrgico.

13.2.2. Fármaco(s) empleados:

- a) Tipo de variable: cualitativa, nominal
- b) Definición conceptual: esquema de tratamiento con fármacos empleados en la adyuvancia
- c) Definición operacional: nombre del fármaco o fármacos administrados para tratamiento adyuvante o paliativo en el adenocarcinoma de ampolla de Váter con dosis de estos.

13.2.3. Ciclos de quimioterapia:

- a) Tipo de variable: cuantitativa, discreta
- b) Definición conceptual: ciclos de quimioterapia utilizados en adyuvancia
- c) Definición operacional: número de ciclos totales de quimioterapia administrados de acuerdo al esquema empleado en contexto adyuvante

13.3. Radioterapia

- a) Tipo de variable: cualitativa, nominal
- b) Definición conceptual: antecedente de haber recibido tratamiento con radioterapia y el escenario clínico en el que se administró
- c) Definición operacional: antecedente positivo o negativo de haberse administrado manejo con radioterapia, mencionando la modalidad de tratamiento, así como el

contexto clínico, ya sea en adyuvancia o como tratamiento paliativo, registrando fecha de inicio y término de tratamiento.

14. Respuesta objetiva.

- a) Tipo de variable: cualitativa, ordinal
- b) Definición conceptual: clasificación de la respuesta obtenida al término de una línea de tratamiento, medida por estudios de imagen
- c) Definición operacional: En el caso de enfermedad avanzada, respuesta obtenida posterior a un primer tratamiento evaluada con estudio de imagen, específicamente tomografía computarizada, utilizando criterios de RECIST 1.1 con registro de fecha de evaluación.

15. Sobrevida libre de enfermedad.

- a) Tipo de variable: cuantitativa, discreta
- b) Definición conceptual: tiempo desde que se determina ausencia de enfermedad hasta que se documenta recurrencia de esta, en enfermedad inicial no metastásica
- c) Definición operacional: Número de meses desde que se determinó ausencia de enfermedad posterior a tratamiento radical (cirugía, cirugía más tratamiento adyuvante) hasta que se documenta recurrencia considerando desde la fecha de resección quirúrgica hasta la fecha en que se documenta recurrencia por evaluación objetiva con estudio de imagen.

16. Sobrevida libre de progresión.

- a) Tipo de variable: cuantitativa, discreta
- b) Definición conceptual: tiempo desde que se encuentra el paciente con respuesta parcial o enfermedad estable posterior a un primer tratamiento hasta la progresión de esta
- c) Definición operacional: Número de meses desde la obtención de respuesta parcial o enfermedad estable posterior a un primer tratamiento, en caso de pacientes con enfermedad avanzada, hasta la progresión local o a distancia,

considerando desde la fecha de término de una primera línea de quimioterapia en contexto paliativo hasta la fecha en la que se determina progresión de la enfermedad evaluada objetivamente.

17. Sobrevida global.

- a) Tipo de variable: cuantitativa, discreta
- b) Definición conceptual: tiempo desde diagnóstico de cáncer de ampulla de Váter hasta el fallecimiento del paciente
- c) Definición operacional: Número de meses desde el diagnóstico de cáncer de ampulla de Váter hasta el fallecimiento o pérdida de seguimiento del paciente, tomando en cuenta desde la fecha de diagnóstico de la enfermedad hasta la fecha de última consulta médica registrada en la unidad hospitalaria o la fecha en la que se presenta defunción del paciente por cualquier causa.

18. Condición actual del paciente:

- a) Tipo de variable: cualitativa, nominal.
- b) Definición conceptual: estado del paciente en relación a encontrarse vivo o ya haber fallecido al término de seguimiento de este.
- c) Definición operacional: clasificar al paciente, ya sea en el grupo de paciente vivo o paciente muerto, o desconocido en caso de no contar con la información o por pérdida de seguimiento, de acuerdo con lo registrado en última nota médica del paciente en el expediente clínico

19. Causa de muerte:

- a) Tipo de variable: cualitativa, nominal
- b) Definición conceptual: en el grupo de pacientes muertos, información que indique el diagnóstico de defunción para correlacionar si hay relación con la neoplasia o una cusa independiente a la misma
- c) Definición operacional: diagnóstico directo que condicionó la defunción del paciente de acuerdo con lo registrado en la nota de defunción del expediente clínico.

Métodos de recolección de la información.

La información requerida para la realización de este estudio fue tomada directamente de los expedientes clínicos, específicamente de la historia clínica de los pacientes así como notas de evolución complementarias y de seguimiento; estudios de laboratorio de primera vez incluyendo marcadores tumorales, así como auxiliares de gabinete que complementen la adecuada estadificación de cada caso, además del reporte de patología completo incluyendo de manera principal la variante histológica, y habiendo contado con el apoyo de un Médico Patólogo para evaluación de muestras en laminillas y bloques de parafina; fue utilizada la misma terminología que el propio expediente clínico o un sinónimo que permitió tener una sola clasificación uniforme y coherente de cada aspecto a evaluar.

Análisis de resultados.

Los resultados obtenidos con los datos de las hojas de concentración utilizadas fueron procesados electrónicamente en el programa Microsoft Excel para organizar la información recabada en cuadros para un mejor análisis y presentación y SPSS para complementación de pruebas estadísticas y gráficas pertinentes.

Clasificación los pacientes de acuerdo al diagnóstico para poder realizar comparaciones y un análisis más completo de cada variable mediante cuadros comparativos, gráficas, así como medidas de tendencia central (media, mediana, moda) y de dispersión para un análisis descriptivo, obteniendo frecuencias, porcentajes y proporciones del total de las pacientes y de los diferentes grupos integrados, clasificando las variables mediante codificación de las mismas para mejor estudio, y así poder comparar la sobrevida y los diferentes factores pronósticos presentados por los pacientes, correlacionando las principales variables (indicadores) con los diagnósticos y estableciendo relaciones entre las variables (factores pronósticos) y características demográficas y variantes histológicas de adenocarcinoma presentadas por los pacientes.

Dado que en este estudio se incluyen variables de diferente naturaleza, se consideró la utilización de prueba exacta de Fisher y Chi cuadrada.

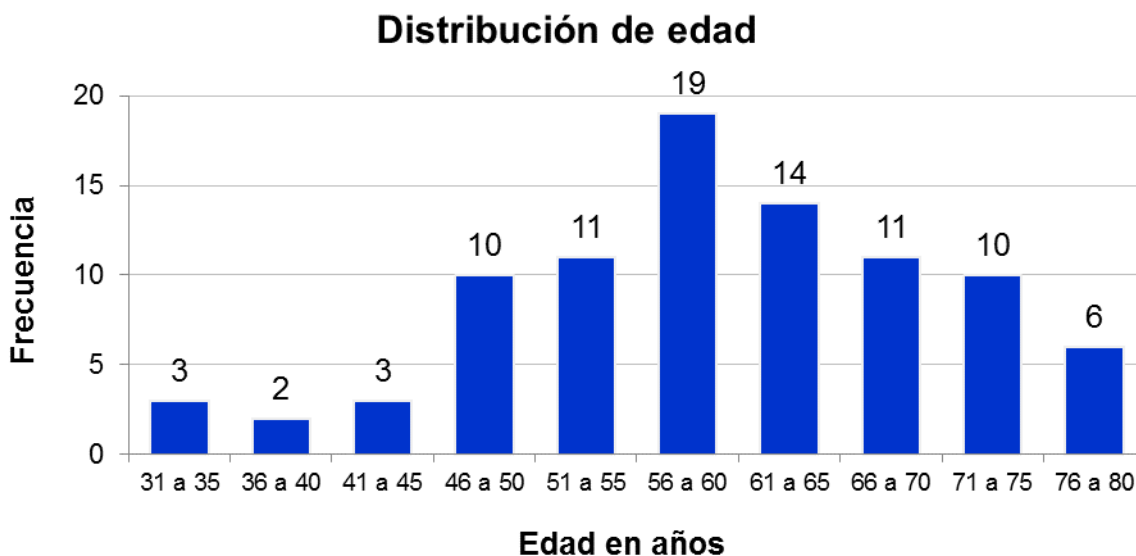
Presentación por curvas de sobrevida por el método de Kaplan-Meier y utilizando el test log-rank para comparación de sobrevida de los grupos. Determinación de un nivel de significancia estadística definido por una $p < 0.05$.

Se realizó tanto análisis univariado como multivariado para contar con los factores principales en la población estudiada.

Se consideraron a todos los pacientes atendidos en la unidad dado lo poco frecuente de esta neoplasia a nivel mundial. Para asegurar un mejor análisis y seguimiento de los casos, se consideró también en el análisis de sobrevida al grupo de pacientes en quienes se logró resección quirúrgica del tumor primario por tratarse de enfermedad localizada o localmente avanzada, de aquellos en etapa metastásica en quienes únicamente se realizó toma de biopsia o no se logró resección del tumor, por lo que se tomaron en consideración los diferentes escenarios en los que se puede presentar la enfermedad, como localizada, localmente avanzada y metastásica y el tratamiento adyuvante que pueden recibir los pacientes, como es quimioterapia, radioterapia o modalidad combinada concomitante.

Resultados

Se pudo recabar a 89 pacientes para este estudio, de los cuales 32.6% (29) fueron hombres y el 67.4% (60) mujeres, con una media de edad de 59.52 años, un mínimo de 31 y un máximo de 80 años, desviación estándar de 10.8. Los datos son asimétricos, ya que los valores muestran desviación hacia los datos menores de la media, por lo que se concluye que no se comporta como una curva normal.



Gráfica 1: Distribución de edad de los pacientes (N: 89)

Se hace a continuación una evaluación y descripción de los resultados encontrados en relación con todas las variables evaluadas y tomadas en consideración para este estudio:

En cuanto al tiempo transcurrido del inicio del padecimiento a la atención mostró una media de 4.9 meses, con un valor mínimo de 1 y máximo de 20, desviación estándar de 3.5, el 39.3% (35) la atención se le otorgó antes de los tres meses, 38.2% (34) de 4 a 6 meses, 12.4% (11) de 7 a 9 meses, 6.7% (6) de 10 a 12 meses, y 3.4% (3) después de los 12 meses.

El 59.6% (53) de los pacientes tenía un ECOG de 0, 36% (32) ECOG de 1 y 4.5%(4) con ECOG de 2, sin ningún reporte de pacientes en ECOG de 3 ó 4.

En relación con los estudios de laboratorio iniciales de los pacientes se encontró lo siguiente:

El Antígeno carbohidrato 19.9 (CA 19.9) mostró una media de 253.3 UI/ml, mediana de 33.4 UI/ml, con un valor mínimo 0 y máximo de 11,385 UI/ml, desviación estándar de 1,282; 42.7% (38) obtuvo un valor de 0 a 27 UI/ml, y 48.3% (43) de más de 27 UI/ml en 8 pacientes no se obtuvo un valor de CA 19.9 inicial.

Los valores de Antígeno carcinoembrionario (ACE) de los pacientes incluidos en el estudio presentaron una media de 31.1, mediana de 10.9, con un valor mínimo de 0 y máximo de 238.2; 1.1% (1) presentó valor menor a 0.21; 31.5% (28) con valores de 0.21 a 4.3; 51.7% (46) con valores de más de 4.3; en 15.7% (14) de los pacientes no se obtuvieron datos.

Los valores de Bilirrubina total que obtuvieron los pacientes con una media de 5.2 mg/dl, mediana de 2 mg/dl, mínimo de 0.25 mg/dl, máximo de 33.3 mg/dl y desviación estándar de 7.2; el 3.4% (3) mostró valores menores a 0.3 mg/dl, 32.6% (29) de 0.3 a 1.2 mg/dl y el 57.3% (51) con valores mayores a 1.2 mg/dl, por lo que más de la mitad de los pacientes estudiados tuvieron valores de bilirrubina total por encima del límite superior normal.

La Bilirrubina directa mostró una media de 3.7 mg/dl, mediana de 1.3 mg/dl, mínimo de 0.1 mg/dl, máximo de 27 mg/dl y desviación estándar 0.2; 13.5% (12) con valores de 0 a 0.2, 79.8% (71) con valores mayores a 0.2 y en 6.7% (6) no se obtuvieron datos.

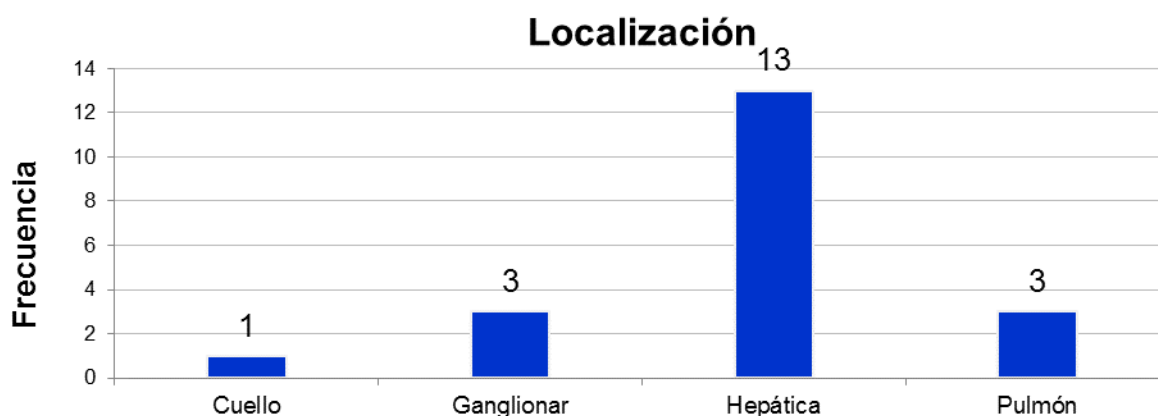
Los valores de Alanina transaminasa (ALT) mostraron una media de 86.9 UI/L, mediana de 46.5 UI/L, mínimo de 15 UI/L, máximo de 386 UI/L, desviación estándar de 85.6; el 50.6% (45) con valores de 10 a 49 y 46.1% (41) mayores a 46.

Aspartato aminotransferasa (AST) obtuvo una media de 94.4 UI/L, mediana 55.5 UI/L, mínimo de 18 UI/L, máximo de 1,108 UI/L con desviación estándar de 140.7 UI/L; el 23.6% (21) con valores de 0 a 30, y 55.1% (49) con valores mayores a 30 UI/L, en 19 pacientes no se encontraron datos.

El 40.4% (36) de los pacientes presentaron valores de TP de 13.4 segundos y menos y el 59.6%(53) con valores de más de 13.4 segundos. El 58.4%(52) de los pacientes

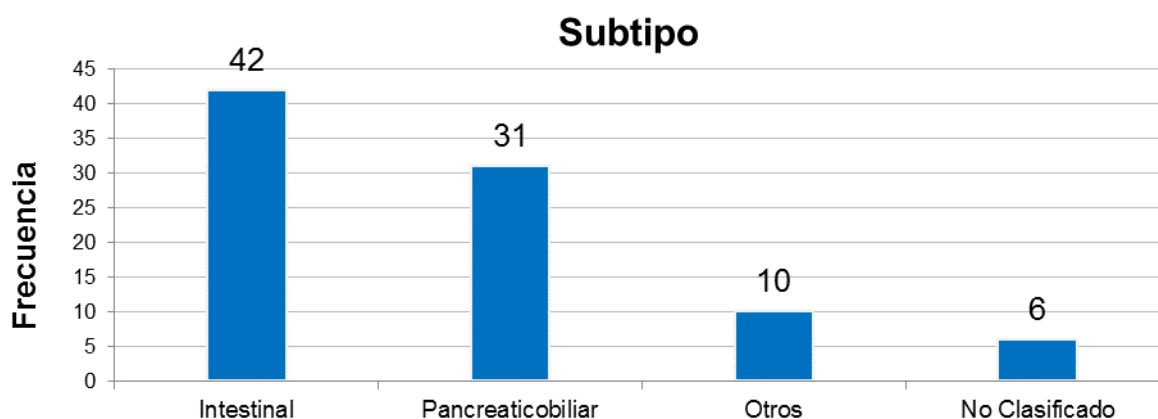
mostraron valores de TTP de 28.8 segundos y menos y el 41.6%(37) con valores de mayores de 28.8.

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron adenocarcinomas de ámpula de vater, el 25.8% (23) con extensión a cabeza de páncreas, 32.6% (29) con extensión a tejido peripancreático, 20.2% (18) con invasión vascular, y el 22.5% (20) presentaron metástasis.



Gráfica 2: Distribución de sitios de metástasis (n: 20)

En cuanto al subtipo histológico de adenocarcinoma se encontró lo siguiente:

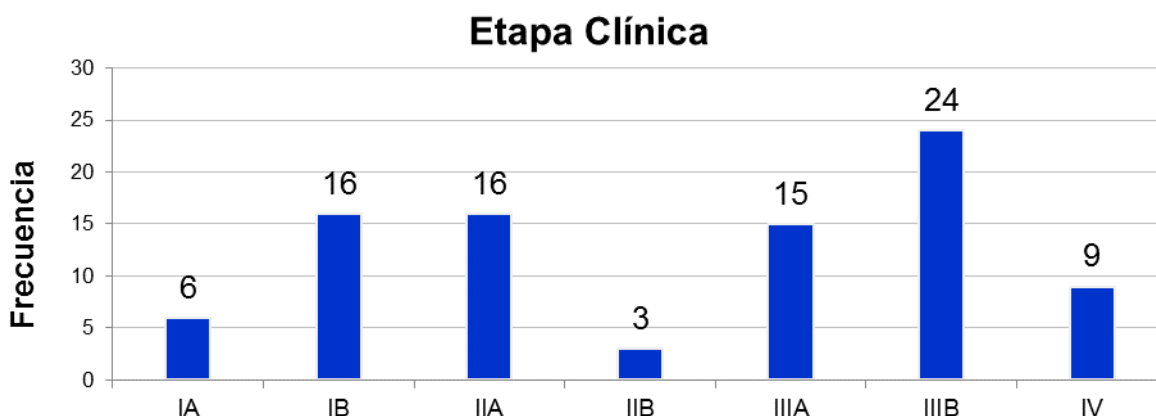


Gráfica 3: Distribución de subtipos histológicos de adenocarcinoma (N: 89)

De aquellos clasificados como “otros”: 4% (3) fueron carcinoma con células en anillo de sello, 1.1% (1) mucinoso, 2.2% (2) mucinoso con células en anillo de sello, 1.1% (1) mucinoso polipoide con componente micropapilar, 1.1%(1) neuroendocrino, 2.2% (2) papilares. El 9% (8) se presentó Bien diferenciado, 79.8% (71) Moderadamente

diferenciado y 11.2% (10) Mal diferenciado, en un caso no se reportó grado de diferenciación.

En cuanto al número de ganglios resecaados, se presentaron con una media de 15, mediana de 14, un mínimo de 0 y máximo de 48. Respecto a los ganglios metastásicos, tuvieron una media de 1.47, un mínimo de 0 y máximo de 15, con 21.3% (19) con presencia de 1 a 2 ganglios y 22.5% (20) de tres y más ganglios.



Gráfica 4: Distribución de Ca de ampulla de Váter por etapa clínica (N: 89)

Tratamiento	Frecuencia	Porcentaje
Quimioterapia	58	65.2
Radioterapia	9	10.1
Cirugía	69	77.5
Quimioterapia y Radioterapia	11	12.4
Cirugía y Quimioterapia	28	31.5
Cirugía y radioterapia	4	4.5

Cuadro 1: Tratamiento otorgado a los pacientes durante evolución de la enfermedad.

Respecto al tipo de intervención quirúrgica realizada, al 6.7% (6) se le realizó Biopsia, al 88.8% (79) procedimiento de Whipple, y al 4.5% (4) otro tipo de cirugía. Únicamente al 4.5% (4) se le realizó metastasectomía.

Específicamente en cuanto al tratamiento de quimioterapia, la intención de esta fue la siguiente: 27% (24) Adyuvante, 21.3% (19) Paliativa, 1.1% (1) recibió tratamiento

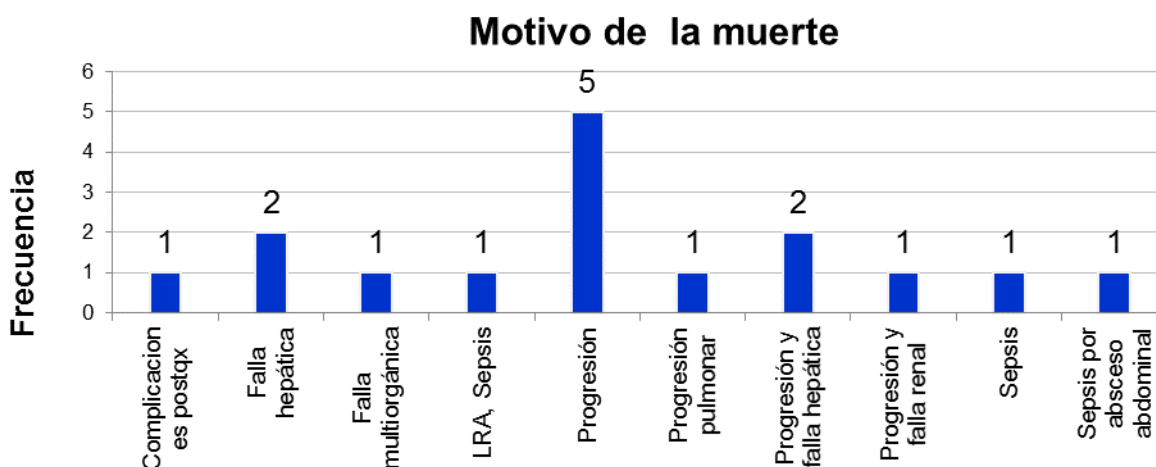
Neoadyuvante y adyuvante, 1.1% (1) Neoadyuvante, adyuvante y Paliativa, 12.4% (11) Adyuvante y paliativa.

De los pacientes que presentaron recurrencia: el 4.2% (1) fue hepática, pulmonar; 50% (12) hepática únicamente; 4.2% (1) hepática, renal y a colon, 4.2% (1) lecho quirúrgico, 4.2% (1) locoregional, 4.2% (1) locorregional y pulmonar, 4.2% (1) peritoneal y hepática, 4.2% (1) pulmón, hígado, 4.2% (1) pulmonar, 4.2% (1) pulmonar y ósea, 4.2% (1) pulmonar y retroperitoneal, 4.2% (1) pulmonar, mediastinal, cervical posterior y retroperitoneal, y 4.2% (1) vía biliar.

Considerando a los pacientes con enfermedad metastásica desde el diagnóstico así como aquellos con recurrencia y que recibieron tratamiento sistémico con quimioterapia, se obtuvieron los siguientes resultados en evaluación objetiva por criterios de RECIST 1.1: el 13.5% (12) de los pacientes incluidos tuvo una Respuesta parcial; 3.4% (3) Enfermedad estable, 10% (9) Progresión, 2.2% (2) Respuesta parcial y enfermedad estable, 4.5% (4) Respuesta parcial y progresión, y 1.1% (1) Enfermedad estable y progresión.

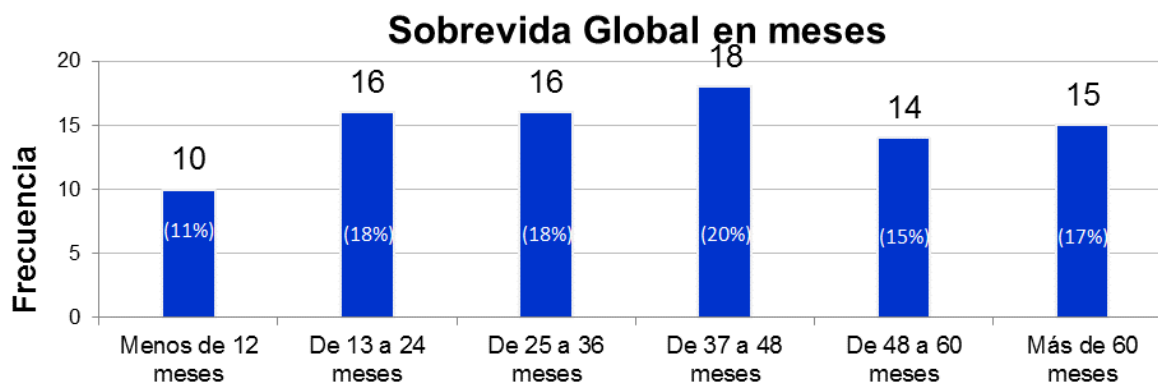
Al final del seguimiento y punto de corte de este estudio, la condición actual del paciente fue como sigue: el 58.4% (52) reportó estado de vivo sin enfermedad, 16.9% (15) vivo con enfermedad, 1.1% (1) muerto sin enfermedad, y 23.6% (21) muerto con enfermedad.

Entre los pacientes fallecidos, se obtuvieron las siguientes como causa de defunción:



Gráfica 5: Distribución de causa de defunción (n: 16, en 6 pacientes no se encontraron datos)

La sobrevida global (SG) presentó una media de 40.3 meses, una mediana de 38 meses, mínimo de 1 mes, máximo de 108 meses, desviación estándar de 22.8.



Gráfica 6: Distribución sobrevida global (N: 89)

Al realizar el punto de corte a 12 meses, el 11.2% (10) de los pacientes presentó una SG de 12 meses y menos y 88.8% (79) de más de 12 meses.

Con un corte de 36 meses, el 47.2% (42) presentó SG de 36 meses y menos, y el 52.8% (47) de más de 36 meses.

El periodo libre de enfermedad (PLE) tuvo una media de 33.9 meses, mediana de 33 meses, mínimo de 0, máximo de 107 meses, desviación estándar de 24; el 25.8% (23) obtuvo un PLE de menos de 12 meses, 12.4% (11) de 13 a 24 meses, 21.3% (19) de 25 a 36 meses, 13.5% (12) de 37 a 48 meses, 12.4% (11) de 48 a 60 meses, y 14.6% (13) de más de 60 meses. El corte realizado para periodo libre de enfermedad mostró que el 25.8% (23) tuvo un PLE 12 meses y menos y 74.2% (66) con más de 12 meses. Con el corte de 36 meses, el 59.6% (53) mostró PLE de 36 meses y menos y el 40.4% (36) de más de 36 meses.

La sobrevida libre de progresión (SLP) en pacientes metastásicos o recurrentes obtuvieron una media de 8.03 meses y una mediana de 4 meses, un valor mínimo de cero y un máximo de 76 meses, al corte de 6 meses mostro que el 24.7% (22) tuvo SLP de 6 meses y menos, y el 12.4% (11) con más de 6 meses. Con el corte a 12 meses, el 30.3% (27) presentó SLP de 12 meses y menos, y 6.7% (6) con más de 12 meses.

Se realizaron evaluaciones respecto a factores que pueden influir en la sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida libre de progresión, tomando en cuenta las variables descritas en estudios previos y se encontró lo siguiente en nuestra población:

Sobrevida Global 12 meses	Edad Quinquenio										
	31 a 35 años	36 a 40 años	41 a 45 años	46 a 50 años	51 a 55 años	56 a 60 años	61 a 65 años	66 a 70 años	71 a 75 años	76 a 80 años	Total
12 meses y menos	0 0.0%	1 50.0%	1 33.3%	1 10.0%	3 27.3%	2 10.5%	1 7.1%	0 0.0%	1 10.0%	0 0.0%	10 11.2%
Más de 12 meses	3 100.0%	1 50.0%	2 66.7%	9 90.0%	8 72.7%	17 89.5%	13 92.9%	11 100.0%	9 90.0%	6 100.0%	79 88.8%
Total	3 100.0%	2 100.0%	3 100.0%	10 100.0%	11 100.0%	19 100.0%	14 100.0%	11 100.0%	10 100.0%	6 100.0%	89 100.0%

Cuadro 2: comparación de sobrevida global y grupos de edad (p= 0.340)

No se encontró que el tiempo de inicio de padecimiento afectara la sobrevida global a 12 meses (p= 0.822); lo mismo para el síntoma inicial presentado por el paciente, como es el dolor abdominal (p= 0.433); presentación con ictericia, dado que aquellos sin ictericia tuvieron una SG de 88.9% a 12 meses, comparada con una SG de 88% en aquellos que presentaron ictericia (p= 0.675). en cuanto a pérdida de peso, se encontró que aquellos que la presentaron tuvieron una SG a 12 meses de 88.1% en comparación con 91% en aquellos sin presentar pérdida ponderal (p= 0.530).

Un aspecto importante que influyó en sobrevida global fue el estado funcional, encontrando lo siguiente, y teniendo significancia estadística:

Sobrevida Global 12 meses	ECOG			
	0	1	2	Total
12 meses y menos	1 1.9%	7 21.9%	2 50.0%	10 11.2%
Más de 12 meses	52 98.1%	25 78.1%	2 50.0%	79 88.8%
Total	53 100.0%	32 100.0%	4 100.0%	89 100.0%

Cuadro 3: comparación de sobrevida global y Estado funcional por ECOG (p= 0.001)

En cuanto a niveles de CA 19.9, tomando en consideración el nivel mayor por arriba del límite superior normal, se encontró:

Sobrevida Global 12 meses	CA 19.9		
	0 a 27	Más de 27	Total
12 meses y menos	2	7	9
	5.3%	16.3%	11.1%
Más de 12 meses	36	36	72
	94.7%	83.7%	88.9%
Total	38	43	81
	100.0%	100.0%	100.0%

Cuadro 4: comparación de supervivencia global y niveles de CA 19.9 ($p= 0.110$)

Por niveles de ACE, se encontró que presentar un nivel por arriba de lo normal, tiene significancia en diferencias de supervivencia a 12 meses, habiendo encontrado lo siguiente:

Sobrevida Global 12 meses	Antígeno carcinoembrionario			
	Menor de 0.21	De 0.21 a 4.3	Más de 4.3	Total
12 meses y menos	0	0	6	6
	0.0%	0.0%	13.0%	8.0%
Más de 12 meses	1	28	40	69
	100.0%	100.0%	87.0%	92.0%
Total	1	28	46	75
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Cuadro 5: comparación de supervivencia global y niveles de ACE ($p= 0.049$)

En cuanto a niveles de bilirrubina total, no se afectó la supervivencia global en pacientes con niveles por arriba de lo normal, teniendo SG mayor 12 meses de 93.1% en pacientes con BT menor a 1.2 mg-dl, versus 86.3% en aquellos con Bilirrubina mayor a 1.2 mg/dl ($p= 0.627$).

En los pacientes con niveles de ALT dentro de parámetros normales comparados con los que tuvieron mayores a lo normal no tuvieron diferencias significativas en supervivencia a 12 meses, siendo 90.2 vs 88% ($p= 0.460$), resultados similares y sin diferencias significativas en cuanto a niveles de AST, encontrando una SG de 100% vs 88% entre aquellos con niveles normales en comparación con aquellos mayores a lo normal ($p= 0.107$). Tampoco encontrando diferencias significativas en supervivencia en aquellos con niveles de TP en rango normal o elevado, con $p= 0.361$, con SG de 91.7% vs 86.8%, respectivamente. Los resultados de TTP tampoco tuvieron diferencias significativas, por $p= 0.333$, y SG de 92% vs 86.5%.

Considerando factores histopatológicos, la invasión vascular tuvo impacto en sobrevida global a 12 meses, con $p= 0.044$, siendo reportado como sigue:

Sobrevida Global 12 meses	Invasión Vascular			
	No	Sí	NR	Total
12 meses y menos	5	5	0	10
	7.1%	27.8%	0.0%	11.2%
Más de 12 meses	65	13	1	79
	92.9%	72.2%	100.0%	88.8%
Total	70	18	1	89
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Cuadro 6: Sobrevida global en relación a invasión vascular ($p= 0.044$)

Otro factor considerado relevante es la presencia de ganglios metastásicos, siendo que la sobrevida se puede ver comprometida en aquellos con ganglios positivos, encontrando $p= 0.017$ para sobrevida global a 12 meses.

Respecto a distribución por etapa clínica:

Sobrevida Global 12 meses	Etapa Clínica							Total
	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV	
12 meses y menos	1	1	1	0	3	1	3	10
	16.7%	6.3%	6.3%	0.0%	20.0%	4.2%	33.3%	11.2%
Más de 12 meses	5	15	15	3	12	23	6	79
	83.3%	93.8%	93.8%	100.0%	80.0%	95.8%	66.7%	88.8%
Total	6	16	16	3	15	24	9	89
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Cuadro 7: Comparación de sobrevida global en relación a etapa clínica.

En cuanto a los subtipos histológicos presentados, se encontró lo siguiente:

Sobrevida Global 12 meses	Subtipo				Total
	Intestinal	Pancreaticobiliar	Otros	No Clasificado	
12 meses y menos	3	4	2	1	10
	7.1%	12.9%	20.0%	16.7%	11.2%
Más de 12 meses	39	27	8	5	79
	92.9%	87.1%	80.0%	83.3%	88.8%
Total	42	31	10	6	89
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Cuadro 8: Comparación de sobrevida global con subtipo histológico ($p= 0.617$).

Sobrevida Global 12 meses	Grado de diferenciación			
	Bien diferenciado	Moderadamente diferenciado	Mal diferenciado	Total
12 meses y menos	0	6	4	10
	0.0%	8.5%	40.0%	11.2%
Más de 12 meses	8	65	6	79
	100.0%	91.5%	60.0%	88.8%
Total	8	71	10	89
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Cuadro 9: Comparación de sobrevida global y grado de diferenciación tumoral (p= 0.010).

Destaca que la intervención quirúrgica con fines curativos tiene impacto en sobrevida global, siendo que en aquellos pacientes que fueron tratados con cirugía tuvieron una sobrevida global de 12 meses y más en un 94.2%, en comparación con 70% que tuvo SG de 12 meses y más en el grupo que no se realizó cirugía (p= 0.007).

La intención de la quimioterapia resulto de la siguiente manera: de los pacientes con quimioterapia Adyuvante, el 12.5% (3) mostraron una sobrevida de 12 meses y menos, en comparación con 87.5% (21) de aquellos con sobrevida de más de 12 meses; los pacientes con quimioterapia Paliativa, el 15.8% (3) tuvo una sobrevida de 12 meses y menos, en comparación con 84.2%(16) de aquellos con sobrevida de más de 12 meses; de los tratados con quimioterapia Neoadyuvante y adyuvante, el 0.0% (0) mostró una sobrevida de 12 meses y menos, en comparación con 100.0% (1) de pacientes con sobrevida de más de 12 meses; en el grupo tratado con quimioterapia neoadyuvante, adyuvante y Paliativa, el 0.0% (0) resultó en una sobrevida de 12 meses y menos, en comparación con 100.0% (1) de pacientes con sobrevida de más de 12 meses; de aquellos con quimioterapia adyuvante y paliativa, el 9.1%(1) tuvo una sobrevida de 12 meses y menos, en comparación con 90.9% (10) de pacientes con sobrevida de más de 12 meses.

En los pacientes con recurrencia o enfermedad metastásica tratados con quimioterapia paliativa tuvieron las siguientes: respuesta parcial el 8.3% (1) tuvo una sobrevida de 12 meses y menos, en comparación con 91.7% (11) de pacientes con sobrevida de más de 12 meses; del grupo con enfermedad estable, el 0.0% (0) se reportó con una sobrevida de 12 meses y menos, en comparación con 100.0% (3) de pacientes con sobrevida de más de 12 meses; de los pacientes con progresión, el 33.3%(3) mostró una sobrevida de 12 meses y menos, en comparación con 66.% (6) de aquellos con sobrevida de más de 12 meses; del grupo de respuesta parcial y enfermedad estable, el 0.0% (0) resultó

con una sobrevida de 12 meses y menos, en comparación con 100.0% (2) de pacientes con sobrevida de más de 12 meses; aquellos con respuesta parcial y progresión posteriormente, el 0.0% (0) mostró una sobrevida de 12 meses y menos, en comparación con 100.0% (4) de pacientes con sobrevida de más de 12 meses.

En relación a la condición del paciente a la última evaluación, los pacientes reportados como vivos sin enfermedad, el 5.8% (3) mostró una sobrevida de 12 meses y menos, en comparación con 94.2% (49) de pacientes con sobrevida de más de 12 meses; del grupo de vivos con enfermedad, el 6.7% (1) tuvo una sobrevida de 12 meses y menos, en comparación con 93.3% (14) con sobrevida de más de 12 meses; en los pacientes muertos sin enfermedad, el 100.0% (1) mostró una sobrevida de 12 meses y menos, en comparación con 0.0% (0) con sobrevida de más de 12 meses; los pacientes de muertos con enfermedad, el 23.8%(5) se reportó con una sobrevida de 12 meses y menos, en comparación con 76.2% (16) de pacientes con sobrevida de más de 12 meses, valor de $p=0.013$.

Habiendo reportado los datos en cuanto a factores que pueden estar asociados a la sobrevida global, a continuación, se registra lo encontrado en relación con factores relevantes y que tuvieron significancia estadística en la sobrevida libre de enfermedad y libre de progresión en esta patología en la población estudiada.

El estado funcional resultó una variable importante y con significancia estadística en este punto, habiendo encontrado lo siguiente:

Sobrevida Libre de Enfermedad 12 meses	ECOG			
	0	1	2	Total
12 meses y menos	7	13	3	23
	13.2%	40.6%	75.0%	25.8%
Más de 12 meses	46	19	1	66
	86.8%	59.4%	25.0%	74.2%
Total	53	32	4	89
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Cuadro 10: Comparación de sobrevida libre de enfermedad y estado funcional ($p= 0.006$).

En este aspecto, sí resultó significativa la diferencia en aquellos pacientes con CA 19.9 por arriba del límite normal:

Sobrevida Libre de Enfermedad 12 meses	CA 19.9		
	0 a 27	Más de 27	Total
12 meses y menos	5	15	20
	13.2%	34.9%	24.7%
Más de 12 meses	33	28	61
	86.8%	65.1%	75.3%
Total	38	43	81
	100.0%	100.0%	100.0%

Cuadro 11: Comparación de supervivencia libre de enfermedad y CA 19.9 ($p= 0.044$).

En relación con el SLE, el nivel de ACE resultó con diferencia no significativa,

Sobrevida Libre de Enfermedad 12 meses	Antígeno carcinoembrionario			Total
	Menor de 0.21	De 0.21 a 4.3	Más de 4.3	
12 meses y menos	0	3	16	19
	0.0%	10.7%	34.8%	25.3%
Más de 12 meses	1	25	30	56
	100.0%	89.3%	65.2%	74.7%
Total	1	28	46	75
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Cuadro 12: Comparación de supervivencia libre de enfermedad y ACE ($p= 0.057$).

Al igual que en el caso de supervivencia global, la invasión vascular tiene impacto en la supervivencia libre de enfermedad, siendo encontrado lo siguiente:

Sobrevida Libre de Enfermedad 12 meses	Invasión vascular			Total
	No	Sí	NR	
12 meses y menos	12	11	0	23
	17.1%	61.1%	0.0%	25.8%
Más de 12 meses	58	7	1	66
	82.9%	38.9%	100.0%	74.2%
Total	70	18	1	89
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Cuadro 13: Comparación de supervivencia libre de enfermedad e invasión vascular ($p= 0.001$).

Tomando en cuenta la etapa clínica de presentación, aquellos con enfermedad temprana tuvieron una supervivencia libre de enfermedad de más de 12 meses en mayor proporción que aquellos considerados como locorregionalmente avanzados:

Sobrevida Libre de Enfermedad 12 meses	Etapa Clínica						Total
	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	
12 meses y menos	1	2	3	1	4	6	23
	16.7%	12.5%	18.8%	33.3%	26.7%	25.0%	25.8%
Más de 12 meses	5	14	13	2	11	18	66
	83.3%	87.5%	81.3%	66.7%	73.3%	75.0%	74.2%
Total	6	16	16	3	15	24	89
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Cuadro 14: Comparación de sobrevida libre de enfermedad y etapa clínica.

Sin diferencias significativas en relación al subtipo histológico:

Sobrevida Libre de Enfermedad 12 meses	Subtipo				Total
	Intestinal	Pancreaticobiliar	Otros	No Clasificado	
12 meses y menos	10	7	5	1	23
	23.8%	22.6%	50.0%	16.7%	25.8%
Más de 12 meses	32	24	5	5	66
	76.2%	77.4%	50.0%	83.3%	74.2%
Total	42	31	10	6	89
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Cuadro 15: Comparación de sobrevida libre de enfermedad y subtipo histológicos
($p= 0.312$)

Sobrevida Libre de Enfermedad 12 meses	Grado de diferenciación			Total
	Bien diferenciado	Moderadamente diferenciado	Mal diferenciado	
12 meses y menos	1	18	4	23
	12.5%	25.4%	40.0%	25.8%
Más de 12 meses	7	53	6	66
	87.5%	74.6%	60.0%	74.2%
Total	8	71	10	89
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

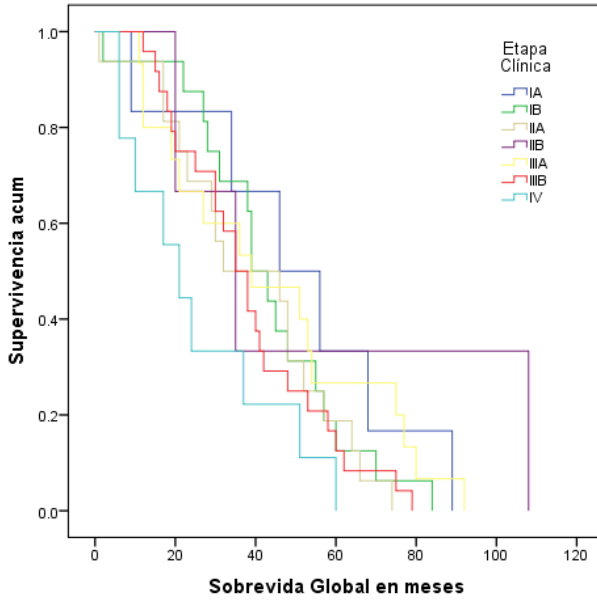
Cuadro 16: Comparación de sobrevida libre de enfermedad y grado histológico.

Sin encontrar entre las variables evaluadas, alguna que tenga impacto significativo en la sobrevida libre de progresión.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2.006	1	.157

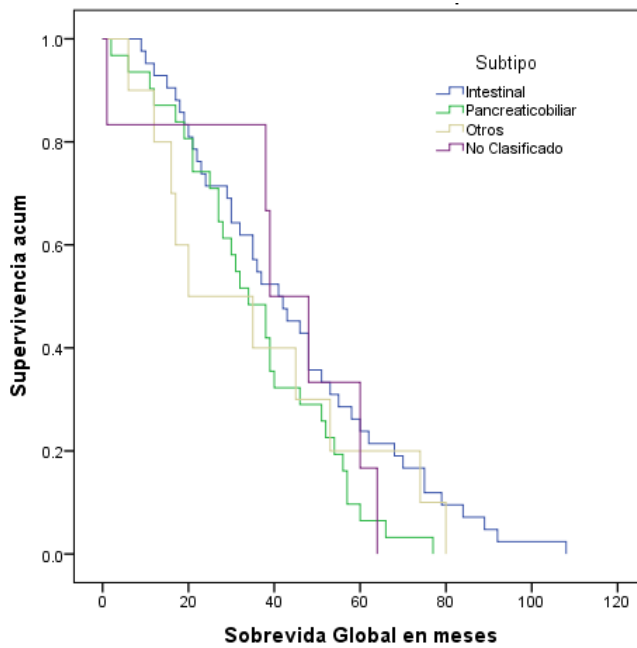
Funciones de supervivencia



Gráfica 7: Sobrevida global por etapa clínica (N: 89)

Comparaciones globales

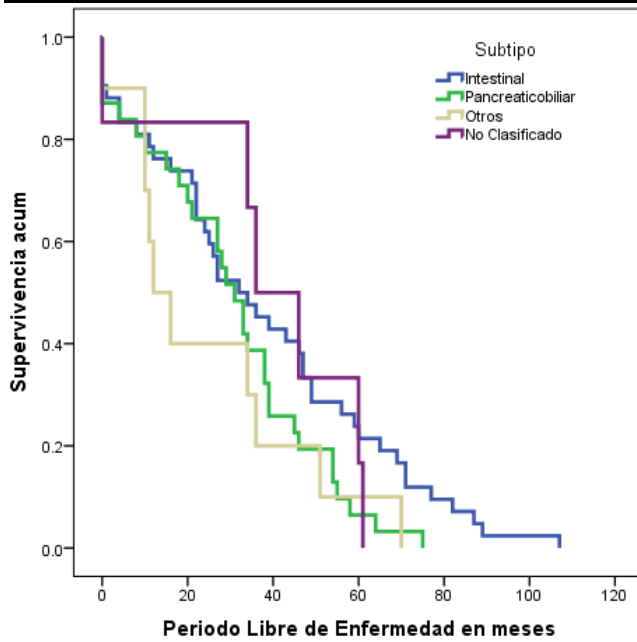
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1.184	1	.277



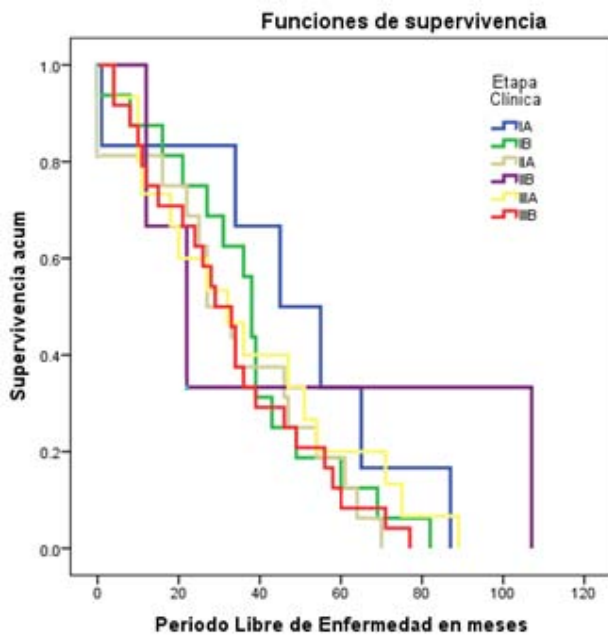
Gráfica 8: Sobrevida global por subtipo histológico (N: 89)

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1.520	1	.218



Gráfica 9: Periodo libre de enfermedad por subtipo histológico (N: 89)



Gráfica 10: Periodo libre de enfermedad por etapa clínica (N: 80)

Discusión

Como primer punto, se menciona que en el periodo de tiempo evaluado se logró la recopilación de todos los pacientes con el diagnóstico de cáncer de ampulla de Váter, haciendo mención de las características de los mismos con los que no se contó durante el seguimiento y siendo comentado este punto en algunos análisis de este estudio para evitar sesgos; considerando el periodo de tiempo desde 2008 dado que a partir de este año se contó con un registro más completo, pruebas complementarias y de inmunohistoquímica adecuadas así como de imagen y gran parte de la información registrada en el expediente electrónico, lo que permitió recabar mejor los datos de cada paciente.

Encontrando una mayor proporción de mujeres con esta neoplasia (67%), a diferencia del estudio de Kim et al en 2012 en donde la mayoría fueron hombres (65%); en nuestro estudio siendo la media de edad 59 años, al igual que en el estudio previamente mencionado.

Fueron evaluados las características clínicas y patológicas consideradas como relevantes y factores pronósticos para sobrevida en pacientes con cáncer de ampulla de Váter, encontrando que la mayoría tuvo un buen estado funcional, con escasos síntomas asociados, por lo que la mayor parte de los pacientes se catalogó como ECOG 0 y ninguno como ECOG 3 ó 4, lo cual puede asociarse a que en etapas avanzadas, metastásicas, en muy pocos casos se logra llegar al diagnóstico y aún en menos se inicia algún tratamiento específico para esta patología, y como vemos en la serie que describimos, ningún paciente tuvo un diagnóstico de cáncer de ampulla de Váter con pobre estado funcional, aunque sí durante el seguimiento de los pacientes y en la recaída el estado de desempeño se puede deteriorar y en estos casos el paciente será candidato únicamente a mejores cuidados de soporte.

Respecto a los estudios de laboratorio iniciales registrados en cada paciente, casi un 50% tuvo niveles de CA 19.9 por encima del límite superior normal, 51% con niveles de ACE también mayores a los límites normales; 57% de los pacientes tuvieron bilirrubina total mayor a 1.2 mg/dl; respecto a transaminasas, se encontró ALT elevada en un 46%, y AST elevada en un 55% de los pacientes evaluados.

En relación con las características patológicas de presentación de los pacientes incluidos, todos fueron catalogados con diagnósticos histopatológico de adenocarcinoma y un 22% en estado metastásico.

En series referidas como antecedentes se ha documentado una tasa de resección por cirugía de Whipple en un 73%, en comparación con nuestra serie en la que se reporta tasa de resección por Whipple en 88% de los casos registrados, lo que se asocia a que un porcentaje importante de nuestros pacientes se encontraba en etapas tempranas de la enfermedad.

En aquellos pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico, dado el tipo de neoplasia y la localización del primario, así como las vías de diseminación, el principal sitio de metástasis coincide con lo reportado en la literatura, siendo el hígado el principal sitio de metástasis.

En cuanto a los subtipos histológicos reportados en nuestra serie, el 47.2% (42) presentó subtipo Intestinal, 34.8% (31) con subtipo Pancreaticobiliar, 11.2% (10) con Otros subtipos y el 6.7% (6) con subtipo no Clasificado de acuerdo a la clasificación de Albores – Saavedra propuesta en su estudio del año 2000; al comparar estos resultados con el estudio de Carter et al en donde se contó con 118 casos de adenocarcinoma de ampulla de Váter 46% fue de tipo intestinal y 45% pancreaticobiliares, siendo que en nuestra población este último subtipo se presentó en menor porcentaje, pudiendo haber diferencias en cuanto a los pacientes en quienes no se logró una adecuada clasificación histopatológica.

La distribución de los pacientes por etapas clínicas fue principalmente en locorregionalmente avanzada, utilizando la clasificación TNM de la AJCC en su 8va edición, aún cuando las intervenciones y diagnóstico en todos los pacientes se realizaron previo a estar vigente la actualización en la estadificación de esta neoplasia, con la intención de tener la información actual y además que se contaba con toda la información requerida para una adecuada estadificación, siendo que en este estudio se encontró que la mayoría de los pacientes se diagnosticó en etapas tempranas I-A, I-B II-A, con un total de 42% de los pacientes, el 27% estaba en etapa clínica III-B, 17% en III-A, y en último lugar la enfermedad metastásica con un 10% de los pacientes; esto pudiendo explicarse por el cuadro clínico de los pacientes, dado que por la localización principal de este tumor se puede presentar con cuadros de ictericia obstructiva y alteraciones en pruebas funcionales

hepáticas, que como ya se mencionó se presentaron en más de un 50% de los pacientes; lo que lleva a una evaluación diagnóstica con estudios de extensión que permite el diagnóstico incluso histopatológico con tomas de biopsia en etapas tempranas.

En general el tratamiento adyuvante con quimioterapia se empleó en gran número de casos, siendo un total de 41% de los pacientes los que recibieron tratamiento adyuvante y un 27% con quimioterapia adyuvante como única modalidad de tratamiento dado que durante el seguimiento no presentaron recurrencia. Entre las drogas administradas, las principales fueron Capecitabina y Gemcitabina, o combinaciones con estas drogas, principalmente con agentes platinados ya sea en esquema GemCap o Gemox, sin encontrar diferencias o alguna preferencia en particular por alguna de estas drogas y sin hacer alguna diferencia en cuanto al esquema de tratamiento administrar en relación al subtipo histológico que presentaba cada paciente, hasta el momento la evidencia existente al respecto en cuanto al esquema de tratamiento adyuvante recomienda en mayor número de estudios el uso de Gemcitabina aunque sin haber resultados definitivos y tener una recomendación categoría 1 por guías internacionales, pudiendo considerar en la elección del tratamiento el estado funcional, así como el perfil de toxicidades esperadas en cada paciente con los diferentes fármacos. Al hacer una revisión de los ensayos clínicos actuales se hace evidente que existen resultados contradictorios y de difícil interpretación dado que se incluyen pacientes con neoplasias periampulares y además los meta-análisis existentes no hacen una diferencias entre el beneficio de tratamiento adyuvante con quimioterapia o quimiorradioterapia, siendo que esta última ha demostrado beneficios en supervivencia en estudios retrospectivos y fase 2, y en el único ensayo fase 3 no hubo evidencia de beneficio con tratamiento concomitante.

Tanto en los pacientes metastásicos como en los recurrentes, el principal sitio de actividad tumoral a distancia fue a nivel hepático, no siendo un estándar de tratamiento pero logrando metastasectomía en 4 pacientes (4.5%) y la mayoría siendo sometidos a tratamiento sistémico con quimioterapia, también destacando esquemas basados en Gemcitabina como principal tratamiento, pudiendo administrarse en combinación con Oxaliplatino, así como esquema Xelox (Capecitabina + Oxaliplatino), un caso de tumor neuroendocrino tratado con Etopósido + Ciplatino y posteriormente mantenimiento con

Lanreótide, siendo este caso en particular el paciente con mayor sobrevida libre de progresión con 76 meses.

Los resultados obtenidos con quimioterapia fueron principalmente respuesta parcial y enfermedad estable posterior a una primera línea de tratamiento, durante el seguimiento presentando progresión de la enfermedad, principalmente respuesta parcial con un 13.5% de los casos y seguida de progresión con un 10%, pacientes también presentaron progresión de la enfermedad posterior a haber presentado respuesta objetiva favorable, ya sea respuesta parcial o enfermedad estable en un 5.6%; sin haber algún caso que haya presentado respuesta completa; habiendo utilizados esquemas con las drogas comentadas previamente.

En cuanto a la sobrevida, se encontró que, al último corte de seguimiento, 58.4% de los pacientes se mantenía sin enfermedad y aquellos que fallecieron a causa de esta, la progresión y de predominio hepático fue la principal causa de muerte, lo cual coincide con los reportado en la literatura internacional

Uno de los principales objetivos de este estudio fue determinar la sobrevida global de los pacientes, siendo en general de 40.3 meses como media, mediana de 38 meses y al hacer una comparación con los estudios previamente realizados encontramos que existen datos variados, discordantes, siendo que una de las series reportó sobrevida de hasta 83 meses, aunque únicamente considerando una muestra de 55 pacientes. Otro aspecto controversial y un factor a considerar el papel que tiene el subtipo histológico en la sobrevida global de los pacientes con adenocarcinoma de ampulla de Váter, dado que así como tenemos reportes de sobrevida global en general que va de 35 hasta más de 80 meses, también tenemos múltiples resultados en cuanto la sobrevida que pueden alcanzar los pacientes por subtipo histológico, específicamente considerando subtipos intestinal y pancreaticobiliar, puesto que como se ha comentado, otras histologías pueden influir grandemente en la supervivencia, como lo es el tumor neuroendocrino que puede tener un comportamiento incluso indolente, pero aquellos con histología con células en anillo de sello tienden a ser más agresivos y por lo tanto conllevar menor supervivencia.

En este estudio no se encontró diferencia significativa en sobrevida global tomando en cuenta si se trataba de un paciente con subtipo intestinal o pancreaticobiliar, reportando SG mayor a 12 meses en 93 vs 87% respectivamente ($p= 0.617$). Este resultado es diferente al

reportado en la serie de Albores – Saavedra, en la cual se encontró diferencia significativa con $p < 0.001$, con mejor sobrevida asociada a histología intestinal; en el estudio de Carter y cols. se encontró en 118 pacientes que la sobrevida global también era menor en aquellos con histología pancreaticobiliar (25 meses) comparada con la intestinal (56 meses), aunque en este estudio también se encontró que aquellos pacientes que debutaron con ictericia obstructiva eran en su mayoría del subgrupo de histología pancreaticobiliar, además que en la mayoría de los estudios, la enfermedad se presenta de manera más frecuente en hombres y en nuestra revisión se encontró una mayor proporción de mujeres, además de un gran porcentaje de pacientes en etapas localizadas y menor cantidad locorregionalmente avanzada o metastásica. A pesar de lo anterior, también se han reportado series en las cuales no se ha demostrado diferencias significativas en sobrevida global en relación al subtipo histológico, como lo es el estudio de Howe reportada en 1998 y una serie publicada en 2013 por el MSKC en donde ambas reportaron tendencias hacia mayor sobrevida en subtipo intestinal, pero sin diferencias significativas.

En relación a este punto, en nuestra serie definitivamente no resultó que el subtipo histológico influya en sobrevida global por lo cual en la población mexicana derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social este aspecto no se considera un factor pronóstico e incluso un mayor seguimiento, un mayor número de casos y poder establecer un esquema de quimioterapia específico o estándar en esta neoplasia nos podría ayudar en un futuro a determinar si este factor en realidad no tiene impacto pronóstico como lo reportamos en este estudio.

En la literatura se han intentado determinar y describir una serie de factores pronósticos asociados a esta neoplasia y en los cuales hay que tener especial interés y evaluación para tener una mejor evaluación del paciente, estos factores son los que se enumeraron y evaluaron en el presente estudio de manera retrospectiva, siendo que de todos los reportados como relevantes, nosotros encontramos que muy pocos de ellos tuvieron significancia estadística.

La etapa clínica inicial de los pacientes es un factor relevante para sobrevida, siendo que aquellos con etapa I y II la sobrevida fue de más de 90% y en aquellos con EC IV fue hasta de un 60% a 12 meses.

Los hallazgos clínicos como tiempo de inicio de padecimiento, así como síntoma inicial, de manera directa no demostraron afectar significativamente la sobrevida global, pero dado que el presentar ictericia como síntoma principal e inicial conlleva toda la evaluación diagnóstica necesaria, nos lleva a una identificación de la neoplasia en una etapa clínica más temprana que es susceptible de tratamiento con fines curativos.

Un aspecto importante y resultado con significancia es el estado funcional, factor que prácticamente no es tomado en consideración en los estudios previamente realizados; la mayoría de nuestros pacientes reportados con buen estado de desempeño y dependiendo de estar con un grado de ECOG 0, 1, 2 se encontró una sobrevida global mayor a 12 meses en 98%, 78% y 50% respectivamente por lo cual con estos resultados y un valor de $p= 0.001$ esta variable tiene importancia pronóstica, además que es el estado funcional del paciente al inicio de protocolo diagnóstico y con los síntomas presentados en el momento de la primera evaluación, sin haber sido modificado por alguna intervención quirúrgica o tratamiento sistémico que lo pudiera afectar.

En cuanto a estudios de laboratorio, se han descrito que las pruebas funcionales hepáticas pueden ser factores pronósticos, en este estudio no logrando demostrar esta premisa en cuanto a los niveles de bilirrubina total, bilirrubina directa, AST, ALT, así como tiempos de coagulación; en relación con los marcadores tumorales, el nivel de CA 19.9 por arriba del límite superior normal no demostró significancia estadística ($p= 0.110$); el Antígeno carcinoembrionario sí demostró diferencia significativa en sobrevida global a 12 meses al encontrarse elevado por arriba del límite superior normal (más de 4.3) con un valor de $p= 0.049$.

Respecto a hallazgos histopatológicos, además del subtipo histológico, que como ya se mencionó, no resultó significativo; en este estudio resultó la invasión vascular un factor con significancia estadística en sobrevida global, con un valor de $p= 0.044$, siendo de 93 vs 72% la sobrevida a 12 meses en caso de no presentarla vs presentarla, respectivamente. Otro aspecto relevante en este contexto es el grado de diferenciación tumoral, teniendo mejor pronóstico aquellos con tumores bien diferenciados vs moderadamente o pobremente diferenciados con SG mayor a 12 meses de 100%, 91%, 60% respectivamente, con $p= 0.010$. coincidiendo con estudios previamente realizados como el de Hatzaras I, et al del 2010 y de Okano en 2014 en donde a menor diferenciación, peor sobrevida presenta el

paciente; sin demostrarse la relevancia de los demás factores considerados pronósticos de acuerdo con estos dos estudios en comparación con el nuestro.

De los aspectos terapéuticos, definitivamente lograr la resección quirúrgica completa es el principal factor pronóstico favorable, que también corroboramos que tiene significancia estadística, con sobrevida global a 12 meses de 94% vs 70% en aquellos resecados versus no resecados, con $p= 0.007$.

Ya sea adyuvancia con quimioterapia o incluyendo radioterapia, la tendencia fue hacia mejor sobrevida en quienes recibieron alguna modalidad terapéutica, alcanzando hasta 90% de sobrevida global mayor a 12 meses en aquellos tratados con quimioterapia; no siendo objetivo de este trabajo definir el impacto en sobrevida en pacientes tratados con adyuvancia, por lo cual no se realizaron comparaciones con pacientes que no hayan recibido adyuvancia; por lo cual considerando la evidencia existente, las recomendaciones actuales son a favor de tratamiento adyuvante y de preferencia y dependiendo del estado funcional del paciente, con duplete basado en Gemcitabina, aún en controversia y por definir las modalidades más efectivas, además que como ya mencionamos previamente, los estudios no son exclusivamente de paciente con adenocarcinoma de ampulla de Váter.

De las respuestas obtenidas en el tratamiento sistémico paliativo, en la mayoría obtuvimos respuesta favorable en evaluación objetiva por estudio de imagen principalmente respuesta parcial y enfermedad estable y hasta un 29% de los pacientes con datos de resistencia a tratamiento sistémico dado que presentaron progresión posterior a la primera línea de tratamiento; en la evaluación realizada, no habiendo encontrado significancia en cuanto a la respuesta obtenida y su relación con la sobrevida global del paciente.

Los demás aspectos pronósticos reportados en la literatura no demostraron diferencia significativa en sobrevida, aunque se toma en cuenta que gran parte de los pacientes con afección ganglionar fueron llevados a una cirugía de resección exitosa.

En cuanto a factores que afecten la sobrevida libre de enfermedad únicamente resultó significativo el estado funcional, siendo una SLE a 12 meses de 86% en ECOG 0 y de 25% en ECOG 2; en este aspecto resultó significativo el nivel de CA 19.9 mayor al límite superior normal, a diferencia de lo encontrado en sobrevida global, y en cuanto a factores patológicos la invasión vascular resultó también significativa con SLE a más de 12 meses de 82% en aquellos que no la presentaron vs 39% en los que sí la presentaron.

Limitantes y sugerencias

Una de las limitantes que se pueden considerar más importantes es el hecho de tratarse de un estudio retrospectivo en el cual no se puede tener el control adecuado de todas las variables, dependemos de haberse realizado a los pacientes todas las evaluaciones respectivas y hallarse los datos en el expediente clínico, aunque tratándose de una neoplasia poco frecuente, la realización de un estudio prospectivo y logrando un tamaño de muestra adecuado podría resultar muy difícil.

Otro aspecto es el número de pacientes que se pudo reunir a pesar de hacer una evaluación de los últimos diez años, aunque en varias series el número de pacientes es incluso menor, este aspecto influye en el poder estadístico que se puede obtener, aunque es de reconocerse que nuestra unidad de salud es un centro de referencia y muy probablemente en otras unidades de salud no se logren alcanzar este número de sujetos durante un periodo de tiempo similar, considerando que las series más grandes descritas respecto a esta neoplasia hizo una evaluación desde 1963 a 2005 y no incluyendo únicamente pacientes con cáncer de ampulla de Váter.

Otro punto es tomar en cuenta las tinciones de inmunohistoquímica utilizadas para definir el subtipo histológico, dado que no en todas las muestras fueron registradas y gran parte de ellas fueron evaluadas únicamente por histomorfología.

Como sugerencia se podría considerar realizar en una evaluación subsecuente de los pacientes incluidos en este estudio, los desenlaces que tuvieron posterior a un mayor tiempo de seguimiento, como 24 y 36 meses para conocer el comportamiento de la patología y definir si posterior a un mayor tiempo los factores que a 12 meses resultaron no significativos pudieran adquirir mayor relevancia, considerando que la media de sobrevida global fue de 40 meses en esta población.

Se ha descrito el beneficio del tratamiento adyuvante en adenocarcinoma de ampulla de Váter pero no existiendo un esquema en particular por subtipo histológico, por lo cual este aspecto puede sugerirse como un área de investigación a evaluar en estudios futuros.

Conclusiones

En cumplimiento de los objetivos propuestos en esta investigación y logrando alcanzarlos de manera satisfactoria, podemos mencionar las siguientes conclusiones:

- Se logró determinar la sobrevida global de los pacientes con adenocarcinoma de ámpula de Váter obteniendo una media de 40.3 meses, mediana de 38 meses; 88% de SG a más de 12 meses; 52.8% a 36 meses. El periodo libre de enfermedad reportando una media de 33.9 meses, mediana de 33 meses, así como PLE a más de 12 meses de 74.2% y a 36 meses de 40.4%. la sobrevida libre de progresión en pacientes metastásicos o recurrentes con una media de 8 meses; 12.4% a más de 6 meses y 6.7% a 12 meses.
- Determinación de sobrevidas por etapas clínicas, con una sobrevida global a más de 12 meses de 84% en EC IA, 93.8% en IB, 93% en IIA, 100% en IIB, 80% en IIIA, 90% en IIIB y de 66% en EC IV. Con un periodo libre de enfermedad a más de 12 meses de 83.3% en EC IA, 87.5% en EC IB, 81.3% en EC IIA, 67% en EC IIB, 73% en IIIA, 75% en IIIB.
- Se lograron determinar factores pronósticos presentados por la población estudiada en comparación con lo descrito en la literatura internacional, siendo significativos el antígeno carcinoembrionario elevado, la etapa clínica inicial, el estado funcional, la intervención quirúrgica con intención curativa, el grado de diferenciación histológica, la presencia de invasión vascular.
- En cuanto a la sobrevida global y factores pronósticos asociados a variantes histológicas, específicamente intestinal y pancreaticobiliar, no se encontró asociación significativa, por lo cual el subtipo no se reporta como un factor pronóstico.
- Respecto al tratamiento adyuvante y su relación con variantes histológicas definidas, al no tener un tratamiento estándar definido para cada variante histológica en particular, el hecho de recibir adyuvancia dependió más de la etapa clínica de cada paciente y el esquema del estado funcional, perfil de toxicidad y tolerancia del paciente.

Referencias bibliográficas

1. Fischer HP, Zhou H. Pathogenesis and histomorphology of ampullary carcinomas and their precursor lesions. *Pathologie* 2003; 24: 196 – 203.
2. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer Statistics 2016. *CA Cancer J Clin* 2016 66: 7 – 30.
3. Heinrich S, Clavien P. Ampullary cáncer. *Curr Opin Gastroenterol*, 2010; 26: 280 – 85.
4. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11 – 30.
5. Matsumoto T, Iida M, Nakamura S. Natural history of ampullary adenoma in familial adenomatous polyposis: reconfirmation of benign nature during extended surveillance. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1557 – 1562.
6. Zhou H, Shaefer N, Wolff M, Fischer H. Carcinoma of the Ampulla of Vater. Comparative histologic / immunohistochemical classification and follow-up. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 875 – 882.
7. Fischer H, Zhou H. Pathogenesis of carcinoma of the papilla of Vater. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2004; 11: 301 – 9
8. Kimura W, Futakawa N, Yamagata S, Wada Y, Kuroda A, Muto T, et al. Different clinicpathologic findings in two histologic types of carcinoma of papilla of Vater. *Jpn J Cancer Res* 1994; 85: 161 – 66.
9. Younes M, Riley S, Genta R, Mosharaf M, Mody D. p53 protein accumulation in tumors of the ampulla of Vater. *2000 Cancer*; 76: 1150 – 54.
10. Albores-Saavedra J, Menck H, Scoazec J, Soehendra N, Wittekind C, Sriram PV, et al. Tumours of the gallbladder and extrhepatic bile ducts. Pathology and genetics of the digestive system 2000. IAR, Lyon: 203 – 218.
11. Carter J, Grenert J, Rubenstein L, Stewar L, Way L. Tumors of the Ampulla of Vater: histopathologic classification and predictor of survival. *J Am Coll Surg* 2008; 207: 210 – 218.
12. Schirmarcher P, Buchler M. Ampullary adenocarcinoma – differentiation matters. *BMC Cancer* 2008; 8: 251.
13. Morini S, Perrone G, Borzomati D, Vicenzi B, Rabitti C, Righi D, et al. Carcinoma of ampulla of Vater. Morphological and immunophenotypical classification predicts overall survival. *Pancreas* 2013; 42: 60 – 66.

14. Howe H, Klimstra D, Moccia R. Factors predictive of survival in ampullary carcinoma. *Ann Surg* 1998; 228: 87 – 94.
15. Ang D, Shia J, Tang L, Katabi N, Klimstra D. The utility of immunohistochemistry in subtyping adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *Am J Surg Pathol* 2014; 38(10): 1371 - 1379
16. Chu P, Schwarz R, Lau S, Yen Y, Weiss L. Immunohistochemical staining in the diagnosis of pancreaticobiliary and ampulla of Vater adenocarcinoma: application of CDX2, CK17, MUC1 and MUC2. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 359 – 367.
17. Chang D, Jamieson N, Johns A, Scarlett C, Pajic M, Chou A, et al. Histomolecular phenotypes and outcome in adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1348 – 1356.
18. Scheneman A, Goggins M, Ensor J, Saka B, Neishaboori N, Lee s, et al. Validation of histomolecular classification utilizing histological subtype, MUC1 and CDX2 for prognostication of resected ampullary carcinoma. *BJC* 2015; 172: 1 – 5.
19. Amin M, Meyer L, Gress D. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8va Ed. New York, Springer 2017. P 327 – 334.
20. Yoon Y, Kim S, Park S, Lee H, Jang J, Choi M, et al. Clinicopathological analysis of early ampullary cancer with a focus on the feasibility of ampullectomy. *Ann Surg* 2005; 242: 92 – 100.
21. Albores-Saavedra J, Schwartz A, Batich K, Henson D. 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.
22. Kim W, Choi D, Choi SH, Heo J, You D, Lee H. Clinical significance of pathologic subtype in curatively resected ampulla of Vater Cancer. *J Surg Oncol* 2012; 105: 266 – 272.
23. Bronsert P, Kohler I, Werner M, Makowiec F, Kuesters F, Hoepfner J, et al. Intestinal-type of differentiation predicts favourable overall survival: confirmatory clinicopathological analysis of 198 periampullary adenocarcinomas of pancreatic, biliary, ampullary and duodenal origin. *BMC Cancer* 2013; 13: 428.
24. Hatzaras I, George N, Muscarella P, Melvin S, Ellison C, Bloomston M. Predictors of survival in periampullary cancers following pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 991 – 997.
25. Sessa F, Furlan D, Zampatti C, Carnevali I, Franzi F, Capella C. Prognostic factors for ampullary carcinomas: tumor stage, tumor histology, tumor location, immunohistochemistry and microsatellite instability. *Virchows Arch* 2007; 451: 649 – 657.

26. Okano K, Oshima M, Yachida S, Kushida Y, Kato K, Kamada H, et al. Factors predicting survival and pathological subtype in patients with ampullary carcinoma. *J Surg Oncol* 2014; 110: 156 – 162.
27. Cloyd JM, Wang H, Overman M. Influences of preoperative therapy on short and long term outcomes of patients with adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 2031.
28. Sommerville CA, Limongelli P, Pai M. Survival analysis after pancreatic resection for ampullary and pancreatic head carcinoma: an analysis for clinicopathological factors. *J Surg Oncol* 2009; 100: 651.
29. Bathia S, Miller RC, Haddock MG. Adjuvant therapy for ampullary carcinomas: the Mayo Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 514.
30. Kwon J, Kim BH. Survival Benefit of adjuvant chemoradiotherapy in patients with ampulla of Vater cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2015; 262: 47.
31. Acharya A, Markar SR, Sodergren MH. Meta-analysis of adjuvant therapy following curative surgery for periampullary adenocarcinoma *Br J Surg* 2017; 104: 814.
32. Showalter T, Zhan T, Anne R, Chervoneva I, Mitchell E, Yeo C, et al. The influence of prognostic factors and adjuvant chemoradiation on survival after pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinoma. 2011; 15: 1411 – 1416.
33. Schiergens T, Reu S, Neumann J, Renz B, Niess H, Boeck S, et al. Histomorphologic and molecular phenotypes predict gemcitabine response and overall survival in adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *Surgery* 2015; 158: 151 – 161.
34. Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF. Effect of adjuvant chemotherapy with Fluorouracil plus folinic acid or Gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA* 2012; 308: 147.
35. Valle J, Wasan H, Palmer DH. Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1273
36. Jiang ZQ, Varadhachary G, Wang X. A retrospective study of ampullary adenocarcinomas: overall survival and responsiveness to fluoropyrimidine-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2013; 24: 2349.

Anexo 1. Factores asociados a diferencias en supervivencia global en pacientes con adenocarcinoma de ampulla de Váter en la experiencia de la UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI.

FORMATO DE CONCENTRACIÓN DE DATOS

Expediente: _____

Paciente No: _____

1. Género. 0. Masculino _____ 1. Femenino _____
2. Edad: _____ años.
3. Signo o síntoma de presentación. Fecha: _____
 1. Ictericia _____
 2. Dolor abdominal _____
 3. Pérdida de peso _____
 3. Tumor palpable _____
 5. Otro: _____
4. ECOG: 0: _____ 1: _____ 2: _____ 3: _____
5. Estudios de laboratorio iniciales.
BT: _____ mg/dl BD: _____ mg/dl ALT: _____ UI/L
AST: _____ UI/L TP: _____ seg TPT: _____ seg
6. Marcadores tumorales iniciales. 1. CA 19-9: _____ UI/ml 2. ACE: _____
7. Variante histológica de carcinoma de ampulla de Váter:
 1. Pancreaticobiliar _____
 2. Intestinal _____
 3. Otro _____
 4. No clasificable: _____
8. Tamaño tumoral: _____ cm.
9. Extensión de disección ganglionar.
 1. Ganglios resecaados: _____
 2. Ganglios metastásicos: _____
10. Grado histológico.
 1. Bien diferenciado _____
 2. Moderadamente diferenciado _____
 2. Pobremente diferenciado _____Permeación linfovascular: _____ Invasión perineural: _____
11. Estadificación.
 1. T1 _____
 2. T2 _____
 3. T3 _____
 4. T4 _____
 0. N0 _____
 1. N1 _____
 2. N2 _____
 0. M0 _____
 1. M1 _____
 1. IA. _____
 2. IB _____
 3. IIA _____
 4. IIB _____
 5. IIIA _____
 6. IIIB _____
 7. IV _____

- 6ª sitios de mets: _____
12. Toma de biopsia:
 0. NO _____ 1. SI _____ Fecha: _____
13. Tratamiento quirúrgico.
 0. NO _____ 1. SI _____ Fecha: _____
 1. resección local: _____ 2. Whipple: _____
 3. Cirugía paliativa: _____ 4. Metastasectomía: _____
14. Quimioterapia:
 0. NO _____ 1. SI _____
 Fecha de inicio: _____ Fecha de término: _____
- 15.1. Intención de tratamiento con quimioterapia:
 1. Adyuvante. _____ 2. Paliativa _____
- 15.2. Quimioterapia adyuvante:
 Esquema y dosis de quimioterapia: _____
 No de ciclos: _____
- 15.3 Quimioterapia paliativa.
 No de líneas: _____
 1era línea. Fármaco: _____
 Dosis: _____
 No de ciclos: _____
 Fecha de inicio: _____ Fecha de término: _____
 2da línea. Fármaco: _____
 Dosis: _____
 No de ciclos: _____
 Fecha de inicio: _____ Fecha de término: _____
16. Radioterapia.
 0. NO _____ 1. SI _____
 Esquema y dosis de radioterapia: _____
 Fecha de inicio: _____ Fecha de término: _____
 1. Adyuvante. _____ 2. Paliativa _____

17. Tipo de respuesta alcanzada con una primera línea de tratamiento.

1. Respuesta completa _____ 2. Respuesta parcial _____
3. Enfermedad estable _____ 4. Progresión _____

Fecha de evaluación:

1. _____
2. _____
3. _____

19. Periodo libre de enfermedad: _____ meses

Fecha desde intervención quirúrgica curativa: _____

Fecha de documentación de recurrencia: _____

20. Periodo libre de progresión: _____ meses

Fecha de término de línea de quimioterapia: _____

Fecha de documentación de progresión: _____

21. Sobrevida global: _____ meses

Fecha de diagnóstico: _____

Fecha de última consulta o fecha de defunción _____

22. Estado actual:

a) Vivo: _____ Sin enfermedad: _____ Con enfermedad: _____

b) Muerto: _____ Sin enfermedad: _____ Con enfermedad: _____

Defunción debido a la enfermedad. Si: _____ No: _____

Diagnóstico de defunción: _____

c) Desconocido: _____